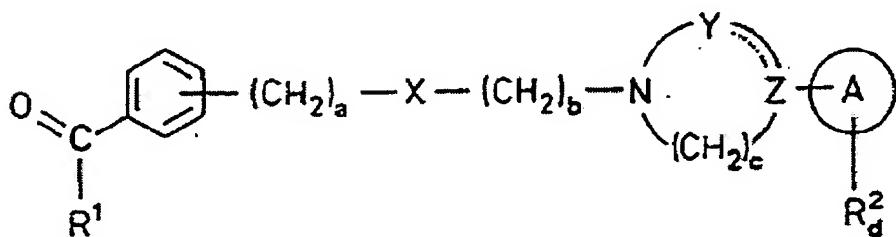


DE 43 25 855 A1

54) New benzoic acid derivatives, method for their preparation and their application as drugs

57) The present invention concerns benzoic acid derivatives having the general formula I



and a method for their preparation, as well as their application in the production of pharmaceutical preparations for the treatment of diseases of the CNS.

page 3, line 52 to page 4, line 2

The compounds have valuable pharmaceutical properties and affect blood pressure, heart rate and especially the central nervous system. The compounds according to the invention exhibit a novel action profile that makes these substances suitable for the treatment of diseases of the central nervous system, such as psychoses, depression, anxiety and especially schizophrenia, as well as for use as a sedative.

The conventional treatment of schizophrenia makes use of dopamine antagonists, for example, haloperidol, or chlorpromazine. The action of these substances is based on blockage of postsynaptic dopamine receptors in the limbic system. However, in addition, these substances also cause blockage of the presynaptic autoreceptors, which leads to increased dopamine synthesis as well as to increased excretion of dopamine from the presynaptic nerve endings. These accompanying phenomena are held responsible for the side effects of neuroleptic agents, especially for dyskinesia [see the reference: J. H. Gordon et al., Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 26 (1987) 223]. In contrast, presynaptic dopamine agonists, for example, apomorphine, cause a reduction of dopamine synthesis, as well as a reduction of the excretion of dopamine from the

presynaptic nerve endings. However, at higher doses, these substances stimulate the postsynaptic dopamine receptors, which would cause psychoses in the patients.

The compounds according to the invention show a new action profile in their influence on the dopaminergic system. These substances show a postsynaptic dopamine-antagonistic effect, while presynaptically they inhibit dopamine synthesis, that is, presynaptically, they behave as dopamine agonists. Based on this novel action profile, the side affects of the classic antipsychotics (neuroleptics) are not to be feared in the case of these substances.

## Novel benzoic acid derivatives, processes for their preparation and their use as medicaments

**Publication number:** DE4325855

**Publication date:** 1995-02-09

**Inventor:** GRAUERT MATTHIAS DIPL CHEM DR (DE); MERZ HERBERT DIPL CHEM DR (DE); MIERAU JOACHIM DR (DE); SCHINGNITZ GUENTER DR (DE)

**Applicant:** BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)

**Classification:**

- **international:** C07C65/01; C07C65/19; C07C69/92; C07D211/70; C07D213/74; C07D239/42; C07D295/092; C07D295/155; C07C65/00; C07C69/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D239/00; C07D295/00; (IPC1-7): C07C43/17; C07C43/178; C07C65/01; C07C65/19; C07C69/78; C07C229/38; C07C235/44; C07C255/50; C07D401/04; C07D521/00; C07F9/54; C07D211/70; A61K31/19; A61K31/44; A61K31/505; C07D213/72; C07D239/42; C07D295/088; C07D295/14; C07D401/04; C07D211/70; C07D213/24; C07D239/42

- **European:** C07C65/01; C07C65/19; C07C69/92; C07D211/70; C07D213/74; C07D239/42B; C07D295/08B1D8B; C07D295/14A3

**Application number:** DE19934325855 19930802

**Priority number(s):** DE19934325855 19930802

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE4325855

The present invention relates to benzoic acid derivatives of the general formula 1 processes for their preparation, and their use in the production of pharmaceutical preparations for the treatment of disorders of the CNS.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

⑩ DE 43 25 855 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

**C 07 D 211/70**

C 07 D 213/72

C 07 D 295/088

C 07 D 295/14

C 07 D 401/04

C 07 D 239/42

A 61 K 31/505

A 61 K 31/44

A 61 K 31/19

// C07C 69/78,

235/44,43/17,43/178,

229/38,255/50,65/01,

65/19,C07F 9/54,

C07D 521/00,401/04,

239:42,211:70,213:24

DE 43 25 855 A 1

⑯ Anmelder:

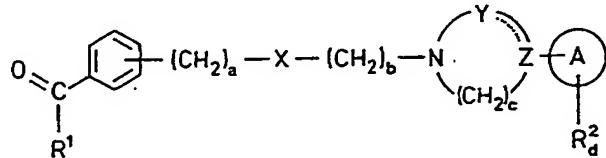
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

⑯ Erfinder:

Grauert, Matthias, Dipl.-Chem. Dr., 55218 Ingelheim, DE; Merz, Herbert, Dipl.-Chem. Dr., 55218 Ingelheim, DE; Mierau, Joachim, Dr., 55127 Mainz, DE; Schingnitz, Günter, Dr., 55545 Bad Kreuznach, DE

⑯ Neue Benzoesäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft Benzoesäurederivate der allgemeinen Formel 1



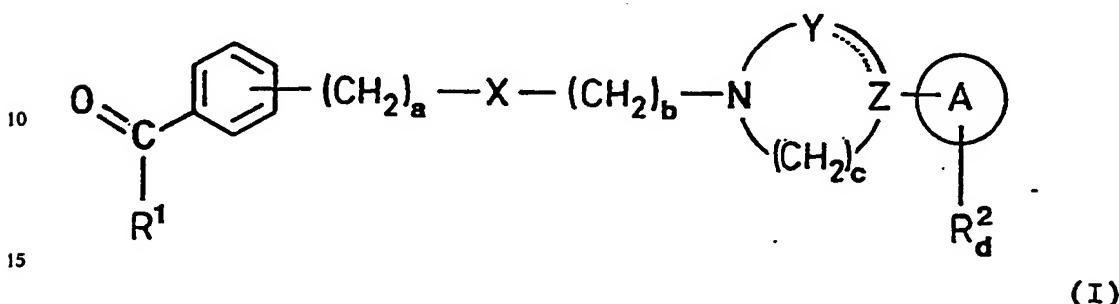
Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Erkrankungen des ZNS.

DE 43 25 855 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzoësäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel. Die neuen Benzoësäurederivate entsprechend der allgemeinen Formel I

5



worin

20  $R^1$   $O-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ ;  
 $X$  Sauerstoff, Schwefel, oder eine Einfachbindung;  
 $a$  eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;  
 $b$  eine Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6;

25  $Y$   $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-CH=$ ;

30  $Z$   $-CH-$ ,  $=C-$ ,  $-N-$ ;

A Aryl, Heteroaryl;  
 $c$  eine Zahl 2 oder 3;  
 $R^2$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Nitro, Amino, Mercapto,  $S-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ ,  $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ , Cyclopropyl,  
35 Halogenalkyl, Hydroxy und  $O-(CH_1-C_6\text{-Alkyl})$  — wobei  $R^2$  mehrfacher Substituent von A und dabei gleich  
oder verschieden sein kann;  
 $d$  eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5  
bedeuten kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  
40  $R^1$  Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino;  
 $X$  Sauerstoff oder eine Einfachbindung;  
 $a$  eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;  
 $b$  eine Zahl 2, 3 oder 4;

45  $Y$   $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-CH=$ ;

50  $Z$   $-CH-$ ,  $=C-$ ,  $-N-$ ;

A Aryl, Heteroaryl;  
 $c$  eine Zahl 2;  
 $R^2$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom,  $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ , Trihalogenmethyl, Nitro, Amino, Hydroxy und  
55  $O-(C_1-C_2\text{-Alkyl})$ ;  
 $d$  die Zahl 1 oder 2  
bedeuten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  
 $R^1$  Amino, Methylamino;  
60  $X$  Sauerstoff;  
 $a$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3;  
 $b$  eine Zahl 2, 3 oder 4;

Y  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=;$ Z  $-\text{CH}-$ ,  $\begin{matrix} | \\ =\text{C}- \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} | \\ -\text{N}- \end{matrix}$ ;

5

A Aryl, Heteroaryl;

c die Zahl 2;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor und Methoxy;

d die Zahl 1

bedeuten kann.

Ganz besonders bevorzugt werden:

2-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-benzoësäureamid, 2-[3-[4-(2-Pyridyl)-1-piperazinyl]propoxy]-benzoësäureamid,

10

2-[3-[4-(1,3-Diazin-2-yl)-1-piperazinyl]propoxy]-benzoësäureamid,

15

2-[3-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-propoxy]-benzoësäureamid,

2-[3-[4-(2-Pyridyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]-propoxy]-benzoësäureamid,

2-[3-[4-(1,3-Diazin-2-yl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridyl)]Propoxy]-benzoësäureamid.

Gegenstand der Erfindung sind ferner die die entsprechenden physiologisch geeigneten Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt sind beispielsweise Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Milchsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Benzoësäure.

20

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

25

C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) — vorzugsweise Fluor — substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

30

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind — sofern nicht anders angegeben — Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und tert.-Butyl.

35

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen — auch in Zusammensetzungen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe (n), Alkoxygruppe (n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) — untereinander gleich oder verschieden — substituiert sein kann. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

40

Heteroaryl steht im allgemeinen für einen 5- bis 6gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein oder mehrere weitere(r) aromatische(r) Ring(e) ankondensiert sein kann/können — wie zum Beispiel: Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Indolyl (Benzol[b]pyrrolyl), Isoindolyl (Benzol[c]pyrrolyl), Indolizinyl (Pyrrolo[1,2-a]pyridyl), Carbazolyl, Cumaronyl, Thionaphthenyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Pyrazolyl (1,2-Diazolyl), Imidazolyl (1,3-Diazolyl), Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl. Bevorzugt werden — soweit nicht anders angegeben — Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, s-Triazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, 1,2,3-Benzotriazinyl und 1,2,4-Benzotriazinyl, der — wie unter der Definition für Aryl angegeben — substituiert sein kann.

45

Die Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und weisen Wirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz und besonders auf das Zentralnervensystem auf. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein neuartiges Wirkungsprofil, das diese Substanzen zur Behandlung von zentralnervösen Erkrankungen, wie Psychosen, Depressionen, Angst und insbesondere Schizophrenie sowie als Sedativa geeignet macht.

55

Die konventionelle Behandlung der Schizophrenie erfolgt mit Dopaminantagonisten, wie z. B. Haloperidol oder Chlorpromazine. Die Wirkung dieser Substanzen beruht auf der Blockade postsynaptischer Dopaminrezeptoren im limbischen System. Daneben bewirken diese Substanzen jedoch auch eine Blockade der präsynaptischen Autorezeptoren, was zu einer gesteigerten Dopaminsynthese sowie zu einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin aus den präsynaptischen Nervenendigungen führt. Diese Begleiterscheinungen werden für Nebenwirkungen der Neuroleptika, insbesondere der Dyskinesie verantwortlich gemacht [vergl. Lit.: J. H. Gordon et al., Pharmacology, Biochemistry and Behavior 26 (1987) 223]. Demgegenüber bewirken präsynaptische Dopaminagonisten, wie z. B. Apomorphin, eine Reduktion der Dopaminsynthese sowie eine Verminderung der Dopaminausschüttung aus den präsynaptischen Nervenendigungen. In höheren Dosen stimulieren diese Substanzen jedoch die postsynaptischen Dopaminrezeptoren, was beim Patienten Psychosen hervorrufen würde.

60

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein neues, das dopaminerge System beeinflussendes Wirkungsprofil. Diese Substanzen zeigen postsynaptisch eine dopaminantagonistische Wirkung, während sie präsynaptisch die Dopaminsynthese hemmen, also präsynaptisch wie Dopaminagonisten wirken. Aufgrund dieses neuen

65

Wirkungsprofils sind die Nebenwirkungen klassischer Antipsychotika (Neuroleptika) bei diesen Substanzen nicht zu befürchten.

Die biologischen Eigenschaften der nachstehend aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe folgender Methoden geprüft:

5 Die Affinität zu Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren wurde durch Verdrängungsexperimente mit [<sup>3</sup>H]-SND 919 (2-Amino-6-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzthiazoldihydrochlorid, INN: Pramipexol) bestimmt. Die Methodik wird gemäß J. Mierau durchgeführt: Drei männliche Ratten (Stamm ChBB: Thom, ca. 200 g) werden dekapitiert. Die Gehirne werden entnommen, die Striata präpariert und in eiskaltem 0,05 M Tris-Puffer gegeben. Das Feuchtgewicht der Striata wird bestimmt, mit 15 ml 0,05 M Tris-Puffer versetzt und 20 Sekunden in einem 10 Polytron (Stellung 5) homogenisiert. Das Homogenat wird 10 Minuten bei 40 000 g in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und nach Zugabe der errechneten Menge Puffer (auf 50 mg Feuchtgewicht 8,0 ml Puffer) erneut homogenisiert.

10 Die Menge von 0,8 ml des gepufferten Gewebehomogenats (= 5 mg Feuchtgewicht) wird mit 0,1 ml einer Lösung von [<sup>3</sup>H]-SND 919 (ca. 0,5 nMol/l Endkonzentration) sowie mit 0,1 ml einer Lösung der Testsubstanz (steigende Konzentration: 10<sup>-10</sup> bis 10<sup>-4</sup> Mol/l) 180 Minuten bei 25°C inkubiert. Die Inkubation wird durch 15 Filtrieren über einen Whatmann GF/B-Filter gestoppt; es wird dreimal mit je 5 ml eiskaltem Puffer gespült. Anschließend werden die Filter in Vials überführt und mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit versetzt. Die Vials werden in einer Schüttelmaschine 20 Minuten geschüttelt, und die Radioaktivität der Proben wird in einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Die unspezifische Bindung wird in Gegenwart von 10<sup>-5</sup> Mol/l B-HT 20 920 CL2 (2-Amino-6-allyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5d]azepindihydrochlorid, INN: Talipexol) ermittelt.

20 Die spezifische Bindung ergibt sich aus der Gesamtbinding, abzüglich der unspezifischen Bindung. Die Mittelwerte der 3fach-Bestimmung werden in ein Koordinatenkreuz eingezeichnet [Abszisse (log.): Testsubstanzkonzentration (Mol/l), Ordinate (lin.): Radioaktivität der Probe (dpm)]. Der IC<sub>50</sub>-Wert ist die Konzentration, die die spezifische Bindung von [<sup>3</sup>H]-SND 919 um 50% hemmt.

25 In der nachfolgenden Tabelle sind die IC<sub>50</sub>-Werte von erfindungsgemäßen Verbindungen zusammengestellt:

	Substanz (Beispiel Nr.)	IC <sub>50</sub> [nM]
30	2.1	19
	2.3	2.0
	2.4	17
	2.5	2.7
	2.6	20
35	3.1	0.45
	3.2	19
	3.3	2.8
	3.4	1.8
	3.5	5.2
40	3.6	8.2
	3.7	0.76
	3.8	0.19
	3.9	0.43
45	3.10	0.96
	3.11	15
	3.12	11
	3.13	2.3
	3.14	4.3
50	3.15	2.9
	3.16	21
	3.17	3.6
	3.18	9.3
55	3.19	16
	3.21	20
	3.23	15
	8.1A	6.5
	8.1B	69
60	8.2	16
	9.1	23
	12.1	9.8
	18.1	6.2
	18.2	35

[Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 296 (1976) 5] durchgeführt: Hierzu erhalten 5 Tiere jeweils 10 mg/kg s.c. der zu untersuchenden Substanz. Nach 5 Minuten erfolgt die Gabe von 750 mg/kg i.p.  $\gamma$ -Butyrolacton, um über die Blockade der präsynaptischen Impulsleitung den Einfluß postsynaptischer Rückkopplungsschleifen auf die Dopaminsyntheserate auszuschließen. Die Gabe von  $\gamma$ -Butyrolacton führt zu einer beträchtlichen Steigerung der DOPA- bzw. Dopaminsynthese. Zur Hemmung der Decarboxylierung von DOPA werden nach weiteren 5 Minuten 200 mg/kg i.p. 3-Hydroxybenzyl-hydrazin-hydrochlorid (NSD 1015) appliziert. 40 Minuten nach Substanzgabe werden die Tiere getötet und das Corpus striatum präpariert. Die Messung des DOPA-Gehalts erfolgt mit Hilfe von HPLC mit elektrochemischer Detektion (Standard: Dihydroxybenzylamin). 5

Präsynaptische Dopaminagonisten [z. B. Apomorphin, 5-OH-DPAT (5-Hydroxy-2-dipropylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin) etc.] zeigen in diesem Test eine ausgeprägte Hemmung der DOPA-Akkumulation, während Dopaminantagonisten [z. B. Haloperidol] die DOPA-Akkumulation stimulieren. 10

Die erfundungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesem Modell, ebenso wie präsynaptische Dopaminagonisten, eine Hemmung der DOPA-Akkumulation. So wurde für die erfundungsgemäßen Verbindungen beispielsweise die prozentuale Hemmung der DOPA-Akkumulation im Vergleich zu Kontrolltieren, die mit 0,9 proz. Kochsalzlösung behandelt wurden, bestimmt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt: 15

Substanz (Beispiel Nr.)	Dosis (mg/kg s.c.)	Hemmung der DOPA-Akkumulation in % gegenüber kochsalzbe- handelter Kontrolle
3. 1	10	71,2
3. 4	10	49,6
3. 6	10	51,9
3. 7	10	45,7
3. 8	10	53,9
3.12	10	52,0
3.16	10	68,1
3.17	10	75,2
3.18	10	47,4
3.19	10	48,5
3.23	10	78,3
3.24	10	56,9

Daneben wurde die Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen auf die postsynaptischen Dopaminneuronen im MPTP-Modell am Affen bestimmt. 50

Durch 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) wird beim Menschen und beim Affen ein irreversibles, neurologisches Krankheitsbild ausgelöst, das in seiner biochemischen und pharmakologischen Ausprägung weitgehend der idiopathischen parkinsonschen Erkrankung ähnelt [S.D. Markey, J.N. Johannessen, C.C. Chivek, R.S. Burns und M.A. Herkenham, Nature 311 (1984) 464]. Ursache dieser Übereinstimmung ist die Tatsache, daß MPTP selektiv kleine Gruppen dopaminerger Nervenzellen in der Substantia nigra des Gehirns zerstört, welche auch bei der natürlich auftretenden Parkinsonschen Erkrankung durch degenerative Prozesse zerstört werden. 55

Das beim Rhesusaffen verwirklichte MPTP-Modell ist daher geeignet, die Wirkung von postsynaptisch dopaminagonistisch wirkenden Substanzen zu prüfen. 60

Dazu erhalten Rhesusaffen MPTP in Gesamtdosen bis etwa 6 mg/kg Körpergewicht, bis folgende Symptome auftreten:

die Tiere werden akinetisch und sind nicht in der Lage, Wasser und Futter aufzunehmen. Sie zeigen eine typische, gebeugte Haltung; gelegentlich treten kataleptische Zustände auf. Die Extremitäten weisen einen Rigor auf, welcher bei passiver Bewegung von klonischen Krämpfen durchbrochen wird. 65

Dopamin-Agonisten, wie Apomorphin, Levodopa, B-HT 920 oder 5-OH-DPAT führen zu einer vorübergehenden Aufhebung dieses Zustandsbildes für die Zeit von 4 bis 5 Stunden, bei einer einmaligen Dosis von

100 µg/kg intramuskulär. Danach tritt erneut die oben beschriebene Symptomatik auf. Die zusätzliche Gabe eines Dopaminantagonisten (z. B. Haloperidol) verhindert die durch den Dopaminagonisten hervorgerufene Besserung. Die Tiere bleiben bradykinetisch und sind weiterhin nicht in der Lage, Wasser und Futter aufzunehmen.

5 Nach der intramuskulären Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen (0,1 bis 3,0 mg/kg) konnte keine Verbesserung, oder gar Aufhebung des Zustandsbildes der mit MPTP behandelten Affen beobachtet werden. Bei einer Reihe der erfindungsgemäßen Verbindungen konnte sogar eine Antagonisierung der durch B-HT 920 hervorgerufenen Aufhebung der parkinsonschen Symptomatik beobachtet werden. Die Tiere bleiben bei der Gabe von 0,3 bis 3,0 mg/kg erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit 0,1 mg/kg B-HT 920 bradykinetisch und sind weiterhin nicht in der Lage, Wasser und Futter aufzunehmen. Daraus ist auf eine postsynaptisch dopaminantagonisierende Wirkung dieser Substanzen zu schließen.

10 So wurde beispielsweise für die in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen eine Antagonisierung des Effektes von 0,1 mg/kg B-HT 920 im MPTP-Modell festgestellt:

15 **Substanz** **Schwellendosis in mg/kg, bei der eine**  
**(Beispiel Nr.)** **Antagonisierung des Effektes von**  
**20** **0,1 mg/kg**  
**B-HT 920 im MPTP-Modell auftritt**

25	<b>3.1</b>	<b>0,3</b>
	<b>3.2</b>	<b>1,0</b>
	<b>3.7</b>	<b>1,0</b>
30	<b>3.8</b>	<b>1,0</b>
	<b>3.11</b>	<b>1,0</b>
	<b>3.12</b>	<b>1,0</b>
35	<b>3.16</b>	<b>2,0</b>
	<b>3.19</b>	<b>1,0</b>
	<b>3.17</b>	<b>1,0</b>
40	<b>3.23</b>	<b>1,0</b>
	<b>18.2</b>	<b>1,0</b>

45 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich demnach um postsynaptische Dopaminantagonisten, die präsynaptisch jedoch eine dopaminagonistische Wirkung zeigen. Daher besitzen die Substanzen für die Therapie der Schizophrenie erhebliche Vorteile, da die mit den klassischen Dopaminantagonisten verbundenen Nebenwirkungen hier auszuschließen sind.

#### 50 Herstellungsverfahren

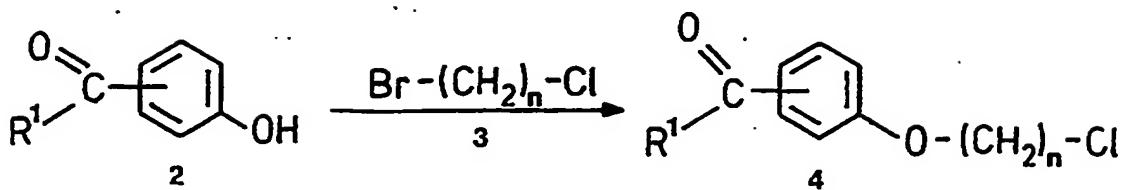
Die Verbindungen 1 können nach verschiedenen, an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Je nach Aufbau des Bindegliedes

55  $-(CH_2)_a-X-(CH_2)_b-$

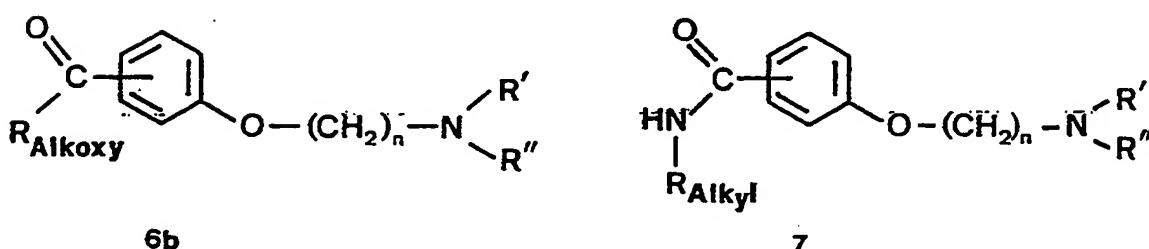
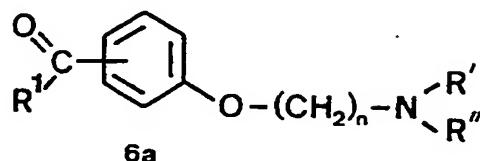
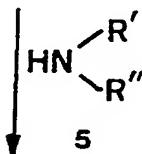
lassen sich unterschiedliche Synthesestrategien anwenden. Diese werden im folgenden einzeln beschrieben:

3.1. X = O, a = 0, b = 2, 3, 4, 5 oder 6

60 Ausgehend von o-, m- oder p-Hydroxybenzoësäurealkylester vom Typ 2 und einem  $\alpha,\omega$ -Halogenalkylhalogenid — wie zum Beispiel dem Chloralkylbromid 3 — wird basierend auf einer Williamson-Ethersynthese das entsprechende Methoxycarbonylphenoxyalkylchlorid 4 hergestellt [Autorenkollektiv, Organikum, 17. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988, S. 198; H. Feuer und J. Hooz, in Patai (Ed.), "The Chemistry of the Ether Linkage", Interscience, New York, 1967, S. 446–450 und S. 460–468; Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart Band VI/3, S. 62; C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 397 und zit. Lit.].



[N, R' und R'' bilden  
einen 6- oder 7-gliedrigen  
Ring]



Dabei wird der entsprechende Hydroxybenzoësäurealkylester — vorzugsweise der entsprechenden Methylester ( $R^1 = OCH_3$ ) — vom Typ 2 in einem geeigneten Lösungsmittel — vorzugsweise in einem Keton und besonders bevorzugt in Aceton — mit dem gewünschten  $\omega$ -Halogenalkylhalogenid — vorzugsweise einem entsprechenden  $\omega$ -Chloralkylbromid vom Typ 3 — in Gegenwart einer basischen Verbindung — vorzugsweise einem Alkalicarbonat, besonders bevorzugt Kaliumcarbonat — umgesetzt [C.F.H. Allen und J.W. Gates jr., Org. Synthesis, Coll. Vol. III (1955) 140].

Es ist jedoch auch möglich, das Benzoësäurederivat 2 zunächst in eine Alkalialkoholat-Lösung einzutragen. Geeignete Alkalialkoholate sind beispielsweise Natriummethylat, Natriumethylat und Kalium-tert.-butylat. Geeignete Alkohole stellen z. B. Methanol, Ethanol und Butanol dar, wobei der Alkoholatrest zweckmäßigerweise dem eingesetzten Alkohol entspricht, nicht aber notwendigerweise entsprechen muß. Analog dem oben beschriebenen Verfahren wird anschließend das gewünschte Alkylierungsmittel zugefügt.

Der aus der Alkylierungsreaktion resultierende Phenolether vom Typ 4 wird in der anschließenden Synthesestufe mit den gewünschten Heteroaryl- bzw. 4-Aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinen oder Heteroaryl- bzw. 4-Arylpiperazinen oder den entsprechenden Azepinen- bzw. Polyhydroazepinen der allgemeinen Formel 5 zu den Benzoësäureabkömmingen der allgemeinen Formel 6a umgesetzt. Die Umsetzung findet in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase sowie eines Katalysators statt.

Als inerte Lösungsmittel werden dabei vorzugsweise Lösungsmittel eingesetzt, die sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht verändern, wie Ether — beispielsweise Glykoldimethylether oder Diglykoldimethylether — oder cyclische Ether — wie z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan — oder Säureamide — wie beispielsweise Dimethylformamid (DMF), Acetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT).

Die für diese Reaktion in Frage kommenden Hilfsbasen sind aus dem Stand der Technik bekannt. Bevorzugt werden Alkali- oder Erdalkalicarbonate und besonders bevorzugt Alkalihydrogencarbonate eingesetzt, wobei Natriumhydrogencarbonat ganz besonders bevorzugt wird.

Die für diese Reaktion geeigneten Katalysatorsubstanzen sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt. Bevorzugt werden Alkalihalogenide eingesetzt, wobei Natriumiodid besonders bevorzugt wird.

Gegebenenfalls kann auf der anschließenden Synthesestufe der Alkoxy-substituent gegen einen anderen ausgetauscht werden. Die geschieht zweckmäßigerweise auf dem Wege der Umesterung indem z. B. zunächst der entsprechende Hydroxybenzoësäuremethylester ( $R^1 = OCH_3$ ) in das Verfahren eingesetzt wird, der im letzten Reaktionsschritt der Umesterung unter Austausch des Alkoxyrestes unterworfen wird.

Derartige Umesterungen von Carbonsäureestern sind aus dem Stand der Technik — an sich — bekannt [C.

5 Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 449 und zit. Lit.; J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 351 und zit. Lit.]. Für die Umesterung wird zweckmäßigerweise derjenige Alkohol eingesetzt, dessen Alkoxyrest den neuen Alkoxy substituenten  $R_{Alkoxy}$  bilden soll. Die Umesterung kann sowohl sauer als auch basisch katalysiert werden.

10 5 Entsprechende Katalysatoren — wie z. B. Mineralsäuren oder Alkalihydroxide — sind aus dem Stand der Technik bekannt. Es ist jedoch auch möglich, die Umesterungsreaktion in neutralen Medien durchzuführen [S. Bittner, Z. Barneis und S. Felix, Tetrahedron Lett. 1975, 387; S. Hashimoto I. Furukawa und T. Kuroda, Tetrahedron Lett. 21 (1980) 2857; G.A. Olah, G.F. Salem und B.G.B. Gupta, Synthesis 1981, 142].

15 10 Der entsprechende Ethylester kann durch direkte Umesterung des Methylesters 6a mit Titan(tetraethyl)ethanol analog einer von D. Seebach et al. beschriebenen Umesterung hergestellt werden [Synthesis 1982, 138]. In einer weiteren Alternative kann der Ester vom Typ 6a zunächst zur freien Carbonsäure verseift und die so intermediär erhaltene Säure mit dem gewünschten Alkohol — vorzugsweise Ethanol — verestert werden.

20 15 Des weiteren besteht auf dieser Reaktionsstufe die Möglichkeit, durch die Aminolyse der Benzoësäureester des Typs 6a die entsprechenden Säureamide 7, die ihrerseits unter die allgemeine Formel 1 fallen, herzustellen.

25 20 Derartige Umsetzungen sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt [A.L.J. Beckwith in J. Zabicky, "The Chemistry of Amides", Interscience, New York 1970, S. 96–105; Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band VIII, S. 658; W.A. Jacobs und M. Heidelberger, Org. Synth. Coll. Vol. I (1941) S. 153; B. B. Corson, R.W. Scott und C.E. Vose, Org. Synth. Coll. Vol. I (1941) S. 179; C.J. Kibler und A. Weissberger, Org. Synth. Coll. Vol. III (1955) 108; W.P. Ratchford und C.H. Fisher, J. Org. Chem. 15 (1950) 317; W.P. Ratchford und C.H. Fisher, ibid. 326; J. Kleinberg und L.F. Audrieth, Org. Synth. Coll. Vol. III (1955) 516; M. Gordon, J.G. Miller und A.R. Day, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 1245].

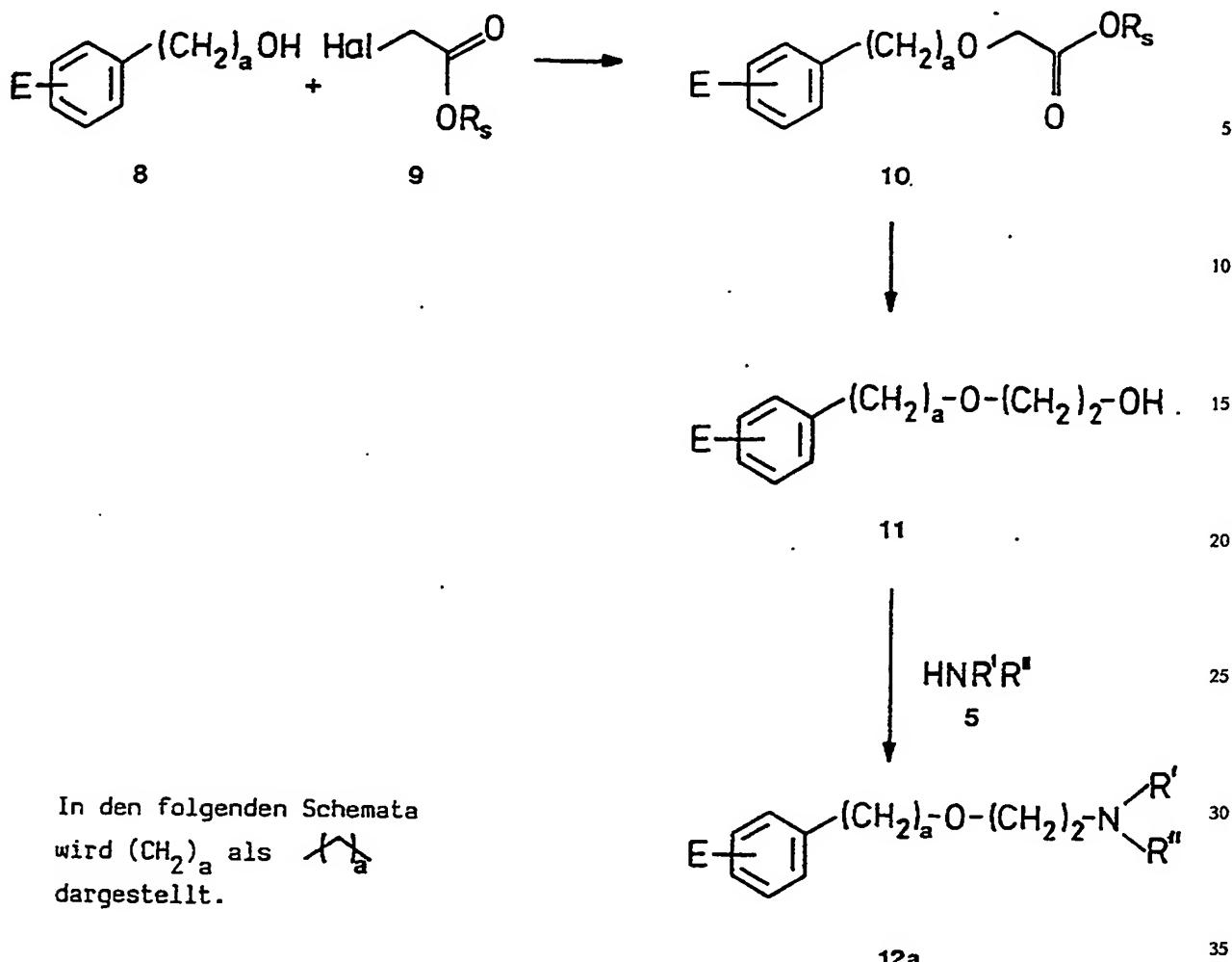
30 25 Vorzugsweise wird dabei der Benzoësäureester in einem inerten Lösungsmittel mit dem gewünschten Amin zu dem entsprechenden Säureamid umgesetzt. Inerte Lösungsmittel sind hierbei im allgemeinen Lösungsmittel, die sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether — wie z. B. Glykoldimethylether (Glyme) oder Diglykoldimethylether (Diglyme) — oder cyclische Ether — wie z. B. Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan — oder Kohlenwasserstoffe — wie z. B. Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfractionen — oder Halogenkohlenwasserstoffe — wie z. B. Dichlormethan, Trichlormethan oder Tetrachlorkohlenstoff. Bevorzugt werden Alkohole — wie z. B. Methanol oder Ethanol — eingesetzt. Ebenso ist es jedoch auch möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen.

35 30 Bei der Umsetzung wird eine Reaktionstemperatur im Bereich von 0°C bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung bevorzugt, wobei die zu wählende Temperatur nach unten durch eine zu geringe Reaktionsgeschwindigkeit und nach oben durch das Überhandnehmen von Nebenreaktionen bestimmt wird. Besonders bevorzugt wird die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 100 bis 200°C und unter Druck durchgeführt, wobei Temperaturen im Bereich von 140°C bis 160°C ganz besonders bevorzugt sind.

### 3.2.1 X = O, a = 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, b = 2

40 35 Ausgehend von o-, m- oder p-Halogenphenylalkylalkoholen vom Typ 8 (E = Halogen) — vorzugsweise o-, m- oder p-Bromalkylphenylalkoholen vom Typ 8 mit a = 1 werden die entsprechenden Halogenphenylalkoxyessigsäureester vom Typ 10 im Rahmen einer Williamson'schen Ethersynthese durch Umsetzung von 8 mit einem Halogenessigsäurealkylester 9 — vorzugsweise Bromessigsäuremethylester (Hal = Br, R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>) — hergestellt.

45 40 Dabei wird der Phenylalkylalkohol — vorzugsweise ein Benzylalkohol vom Typ 8 — in einem inerten Lösungsmittel zunächst mit einer Base umgesetzt.



Unter inerten Lösungsmitteln werden hierbei in erster Linie solche Lösungsmittel verstanden, die unter den gewählten Reaktionsbedingungen von der Base nicht wesentlich angegriffen werden. Derartige Solvenzien werden von Kohlenwasserstoffen – wie z. B. Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfraktionen – oder Ethern – wie z. B. Glykoldimethylether (Glyme) oder Diglykoldimethylether (Diglyme) – oder von cyclischen Ethern – wie z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan – verkörpert, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt wird.

Als Basen werden Alkalihydride – wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid – eingesetzt, wobei Natriumhydrid bevorzugt wird.

Das aus dieser Umsetzung resultierende Phenylalkoxyderivat vom Typ 10 wird auf der anschließenden Synthesestufe zum entsprechenden Alkohol 11 reduziert. 45

Derartige Reduktionen von Carbonsäureestern zu Alkoholen sind aus dem Stand der Technik bekannt [J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, New York, 1985, 3<sup>rd</sup> Edition, S. 1101 und zit. Lit.; C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag 1978, S. 99 und zit. Lit.; Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band XIII/4, S. 216]. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Alkalibor- oder Alkalialuminiumhydriden — gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators — [N.G. Gaylord, Reduction with Complex Metal Hydrides, Wiley, New York, 1965, S. 391—531; J. Malek und M. Černý, Synthesis 1972, 217; J. Malek und M. Černý, ibid. S. 226; A. Hajos, Complex Hydrides, Elsevier, New York, 1979; V. Bažant, M. Čapka, M. Černý, V. Chvalovský, K. Kochloefl, M. Kraus und J. Malek, Tetrahedron Lett. 9 (1968) 3303], wobei Lithiumaluminiumhydrid (Lithiumtetrahydridoalanan) besonders bevorzugt wird.

Als Lösungsmittel eignen sich hierbei alle inerten Lösungsmittel, die sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether – wie z. B. Di-n-butylether, Glykoldimethylether (Glyme), Diglykoldimethylether (Diglyme) – sowie cyclische Ether – wie z. B. Dioxan und Tetrahydrofuran – wobei Tetrahydrofuran besonders bevorzugt wird.

Die nachfolgende Umsetzung mit den gewünschten 4-Heteroaryl- bzw. 4-Aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinen oder 4-Heteroaryl- bzw. 4-Arylpiperazinen oder -azepinen bzw. -polyhydroazepinen gelingt nach Aktivierung des aus der Reduktionsreaktion resultierenden Alkohols 11. Derartige indirekte Umsetzungen sind aus dem Stand der Technik bekannt [R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations — a Guide to Functional Group Preparations*, VCH-Verlagsgesellschaft m.b.H., D-6940 Weinheim, 1989, S. 419 und zit. Lit.; J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 367 und zit. Lit.].

Die Umsetzung kann jedoch auch über die Zwischenstufe des entsprechenden Halogenids — bevorzugterweise des entsprechenden Chlorids oder Bromids — erfolgen, welches beispielsweise durch Umsetzung des Alkohols vom Typ 11 mit Thionylchlorid oder — vorzugsweise — Phosphortribromid hergestellt werden kann.

Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, den Alkohol vor der Aminierung auf andere Weise zu aktivieren. Besonders bevorzugt wird die Aktivierung in Form des Mesylats oder Tosylats des jeweiligen Alkohols, welche — ebenso wie die nachfolgende Umsetzung derart aktivierter Alkohole — zu den entsprechenden Aminoverbindungen — aus dem Stand der Technik an sich bekannt ist [s. z. B. Autorenkollektiv, Organikum, VEB 5 Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1988, S. 559; R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations — a Guide to Functional Group Preparations*, VCH-Verlagsgesellschaft m.b.H., D-6940 Weinheim, 1989, S. 397 und zit. Lit.].

Dazu wird der Alkohol vom Typ 11 beispielsweise in absolutem Pyridin gelöst und — gegebenenfalls unter Kühlen — mit p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt.

10 Der resultierende p-Toluolsulfonsäureester wird in der darauf folgenden Synthesestufe in einem inerten Lösungsmittel mit dem gewünschten Aryl- bzw. Heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydropyridin- oder Aryl- bzw. Heteroaryl oder den entsprechenden Azepinderivaten 4-Arylpiperazinderivat vom Typ 5 in Gegenwart eines Alkalihydrogencarbonates — bevorzugt Kaliumhydrogencarbonat — umgesetzt.

15 Unter inerten Lösungsmitteln sind hierbei Lösungsmittel zu verstehen, die sich unter den herrschenden Reaktionsbedingungen nicht verändern bzw. die das Reaktionsgeschehen nicht beeinträchtigen.

20 Zu diesen Lösungsmitteln gehören in erster Linie cyclische Ether — wie Tetrahydrofuran oder Dioxan — oder Säureamide — wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), wobei Dimethylformamid bevorzugt wird. Die Reaktionstemperatur ist dabei in einem weiten Bereich variierbar und wird nach unten durch eine zu geringe Reaktionsgeschwindigkeit und nach oben durch das Überhandnehmen von Nebenreaktionen begrenzt. Bevorzugt wird ein Temperaturintervall von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches, wobei das Intervall von 80 bis 120°C besonders bevorzugt und — bei der Verwendung von DMF als Lösungsmittel — der Temperaturbereich von 90°C bis 100°C ganz besonders bevorzugt wird.

25 Die aus dieser Umsetzung resultierenden Amine des Typs 12 (Hal bedeutet vorzugsweise Br) werden in der darauf folgenden Reaktionsstufe — auf an sich bekannte Weise — mit Kupfer-(I)-cyanid in die entsprechenden Nitrilverbindungen vom Typ 13 überführt. Als Reaktionsmedien werden inerte Lösungsmittel bevorzugt, wobei die oben angegebenen Säureamide besonders bevorzugt werden. Ganz besonders bevorzugt wird Dimethylformamid.

30

35

40

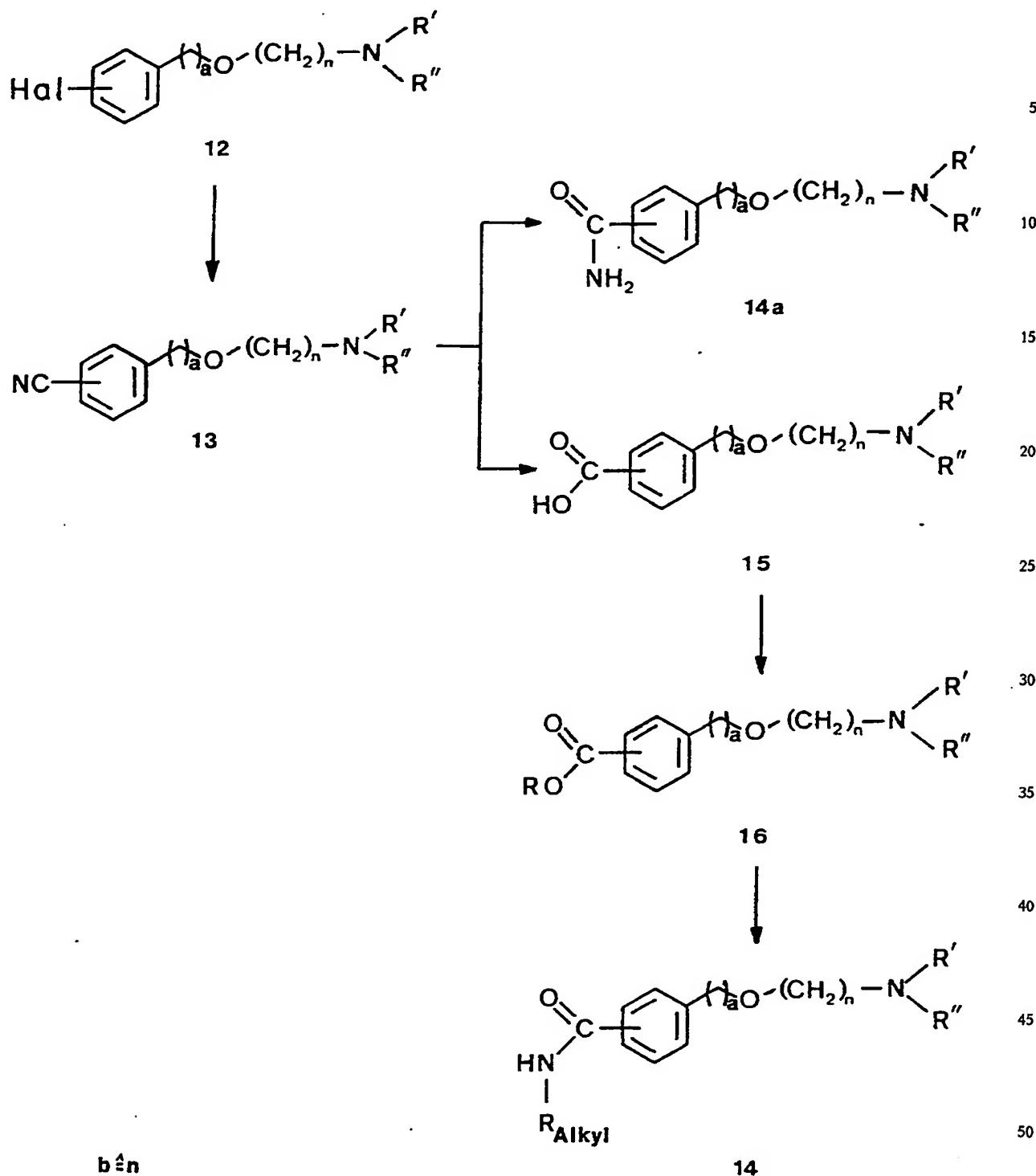
45

50

55

60

65



Die resultierenden Cyanide vom Typ 13 können in dem anschließenden Reaktionsschritt — in Abhängigkeit von den gewählten Reaktionsverbindungen — zu den entsprechenden Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel 14a bzw. zu den entsprechenden Carbonsäuren vom Typ 15 umgewandelt werden. Derartige Verseifungsreaktionen von Nitriilen sind — an sich — aus dem Stand der Technik bekannt [P.L. Compagnon und M. Mioque, Ann. Chim. (Paris) [14], 5 (1970) 11—22; P.L. Compagnon und M. Mioque, ibid. 23—37; E.N. Zil'berman, Russ. Chem. Rev. 31 (1962) 615].

So kann die Verseifungsreaktion derart geführt werden, daß bevorzugt das Amid der allgemeinen Formel 14a gebildet wird, indem das Nitril 13 innerhalb einer kurzen Zeitspanne mit einer Base — bevorzugt einem wasserfreien Alkalihydroxid und besonders bevorzugt mit wasserfreiem Kaliumhydroxid — behandelt wird. — Als Lösungsmittel werden dabei Alkohole — besonders bevorzugt tert.-Butanol — eingesetzt.

Wird eine freie Carbonsäure vom Typ 15 gewünscht, kann diese durch Hydrolyse des Nitriils 13 mit einer wässrigen Lösung einer Base in Gegenwart eines Alkohols erzielt werden, wobei die Reaktionszeit von der Reaktivität des jeweils eingesetzten Phenylcyanids 13 abhängt. Als Base werden wässrige Lösungen von Alkalimetallhydroxyden eingesetzt, wobei Kaliumhydroxid bevorzugt wird. Als Alkohole werden Polyole eingesetzt, wobei Diole bevorzugt werden und Ethylenglykol besonders bevorzugt wird.

55

60

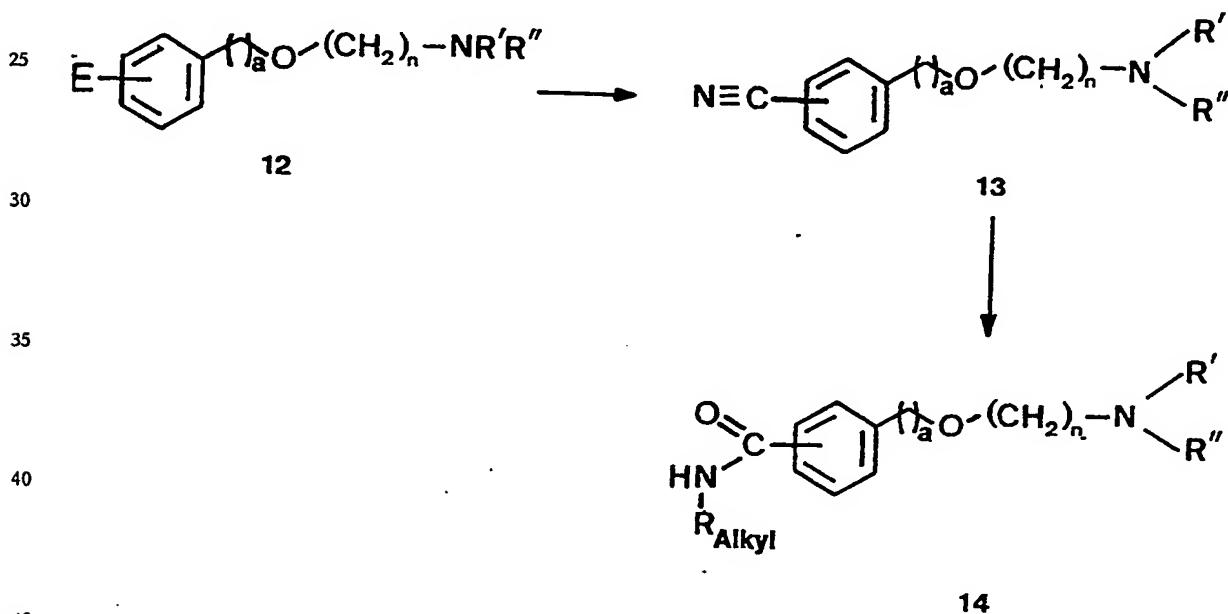
65

Die so erhaltene Carbonsäure vom Typ 15 kann unter Anwendung an sich bekannter Methoden in die entsprechenden Carbonsäureester vom Typ 16 überführt werden [C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, Seite 447 und zit. Litt.; R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparation, VCH Verlagsgesellschaft m.b.H., Weinheim, 1989, S. 966; J. 5 March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 348; E. Haslam, Tetrahedron 36 (1980) 2409].

Dazu wird die Carbonsäure 15 in Gegenwart einer Säure oder eines sauren Katalysators mit dem gewünschten Alkohol umgesetzt. Geeignete Säuren bzw. Katalysatoren sind aus dem aus dem oben genannten Stand der 10 Technik bekannt. Daneben ist es möglich, die gewünschten Carbonsäureester 16 mittels geeigneter Dimethylformamidacetale [H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz und A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 48 (1965) 1746] oder auf dem Wege der Umsäuerung [Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band VIII, S. 526] oder durch Umsetzung der Carbonsäurederivate 15 mit den entsprechenden 15 Säureestern oder Orthoestern herzustellen. Des weiteren lassen sich die Methylester durch Umsetzung der Carbonsäure vom Typ 15 mit Diazomethan herstellen [Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band VIII, S. 533 und Band X/4, S. 664; S. M. Hecht und J. W. Kozarich, Tetrahedron Lett. 1973, 1397].

Durch Umsetzung der Methylester vom Typ 16 mit den gewünschten Aminen lassen sich unter analoger Anwendung der unter 3.1 beschriebenen Verfahren die entsprechenden Carbamoylverbindungen vom Typ 14 herstellen.

Des weiteren lassen sich die Carbonsäureamide 14 alternativ in einer Variante zur sog. Ritter-Reaktion darstellen [J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 860 und zit. Lit.].



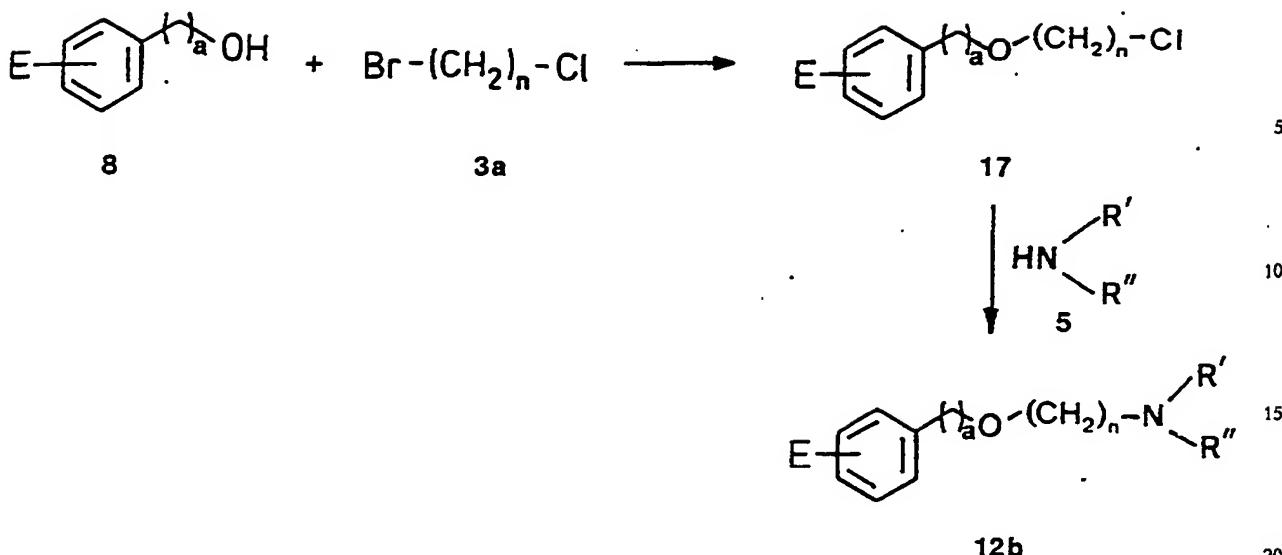
Dabei wird die Nitrit-Verbindung 13 zunächst mit gepulvertem Kaliumhydroxid in tert.-Butanol zu dem entsprechenden Amidion verseift und anschließend mit dem gewünschten Alkylhalogenid – im Überschuß – zu der entsprechenden Carbamoylverbindung vom Typ 14 umgesetzt [S. Linke, Synthesis 1978, 303].

50 3.2.2 X = O, a = 1, 2, 3, 4, 5 oder 6; b = 3, 4, 5 oder 6

Derartige Benzoësäurederivate der allgemeinen Formel 12b können durch Umsetzung von o-, m- oder p-Halogenphenylalkylalkoholen vom Typ 8 – vorzugsweise o-, m- oder p-Bromphenylalkylalkoholen – mit  $\alpha,\omega$ -Halogenalkylhalogeniden – bevorzugt mit  $\alpha,\omega$ -Bromalkylchloriden des Typs 3a, wobei n = 3 ganz besonders bevorzugt wird – auf dem Wege einer Williamson'schen Ethersynthese hergestellt werden [Lit. s. unter 55 3.1].

60

65



Dabei wird der entsprechende Halogenphenylalkylalkohol — vorzugsweise Bromphenylalkylalkohol (E = Br) — in Gegenwart einer Base — vorzugsweise einem Alkalihydrid und besonders bevorzugt Natriumhydrid — in einem inerten Lösungsmittel mit dem  $\alpha,\omega$ -Dihalogenid des Typs 3a zum entsprechenden Halogenphenylalkoxyalkylhalogenid — vorzugsweise Chlorid — vom Typ 12 umgesetzt. Als inerte Lösungsmittel eignen sich alle Lösungsmittel, die sich unter den herrschenden Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe — wie z. B. Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfraktionen — oder Ether — wie z. B. Di-n-butylether, Glykoldimethylether (Glyme) oder Diglykoldimethylether (Diglyme) — oder cyclische Ether — wie z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt wird.

Die Reaktionstemperatur kann dabei — in Abhängigkeit von der Reaktivität der Reaktanden — in einem weiteren Bereich variiert werden. Sie wird nach unten durch eine zu geringe Reaktionsgeschwindigkeit und nach oben durch das Überhandnehmen von Nebenreaktionen begrenzt.

Die so erhaltenen Bromphenylalkoxyalkylchloride 17 werden anschließend in Analogie der Reaktion von 4 nach 6 — wie unter 3.1 beschrieben mit den gewünschten Aryl- bzw. Heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinen oder Aryl- bzw. Heteroarylpiperazinen oder -azepinen bzw. -polyhydroazepinen vom Typ 5 zu den entsprechenden Benzoesäurederivaten vom Typ 12b umgesetzt. Diese wiederum können in Analogie zu dem unter 3.2.1 beschriebenen Verfahren (Reaktion 12 nach 14 bzw. 14a) — in die entsprechenden Benzoesäureester bzw. -amide überführt werden.

### 3.3.1 X = Einfachbindung, a = 0, b = 2

Verbindungen der allgemeinen Formel 1, die eine Dimethyleneinheit aufweisen, können ausgehend von den entsprechend substituierten o-, m- oder p-Brommethylbenzoësäuremethylestern vom Typ 18 dargestellt werden.

Basierend auf der Nitrilsynthese nach Kolbe [J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 429 und zit. Lit; K. Friedrich und K. Wallenfels in Rappoport, "The Chemistry of the Cyano Group", S. 77 ff.; C. Ferri Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 573 und zit. Lit.; Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band VIII, 293; Autorenkollektiv, Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1988, S. 210] sind somit zunächst die entsprechenden Cyanomethylbenzoësäuremethylester herstellbar.

5

10

15

20

25

30

35

40

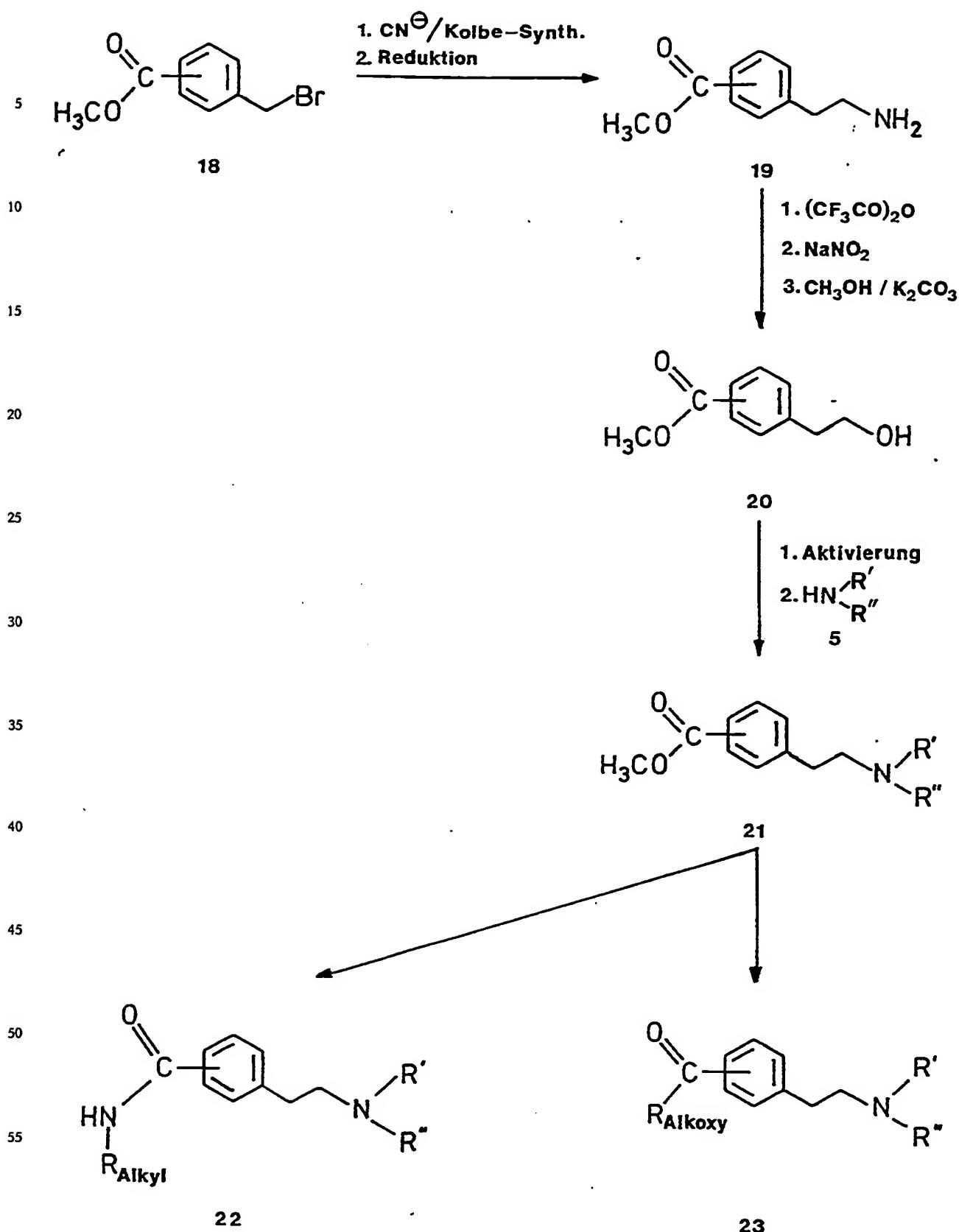
45

50

55

60

65



65 Die Umsetzung des Brommethylbenzoësäuremethylesters 18 mit einem Cyanid — bevorzugt einem Alkali-cyanid und besonders bevorzugt Kaliumcyanid — wird in gut solvatisierenden Lösungsmitteln — vorzugsweise in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators — durchgeführt. Als Lösungsmittel dienen Alkohole — wie z. B. Methanol oder Ethanol — oder Ketone — wie z. B. Aceton oder Methylethylketon — oder Säureamide — wie z. B. Dimethylformamid (DMF), Acetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid — oder Ether — wie z. B. Glyme, Diglyme, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Es können ebenso Gemische der genannten Lösungsmittel oder deren Mischungen mit Wasser verwandt werden. Bevorzugt wird Acetonitril als Lösungsmittel eingesetzt.

Als Phasentransferkatalysatoren werden die aus dem Stand der Technik bekannten Katalysatoren — wie z. B. Kronenether oder Tetraalkylammoniumsalze — eingesetzt. Hierbei finden bevorzugt Kronenether wie beispielsweise 1,4,7,10-Pentaoxacyclo-pentadecan (15-Krone-5), 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclo-octadecan (18-Krone-8), 2,3,11,12-Dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadeca-2,11-dien (Dibenzo-18-krone-6), 2,3,14,15-Dibenzo-1,4,7,10,13,16,19,22-octaoxa-cyclotriaconta-2,17-dien (Dibenzo-24-krone-8), 2,3,17,18-Dibenzo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-decaoxacyclotriaconta-2,17-dien (Dibenzo-30-krone-10), cis-2,3,11,12-Dicyclohexano-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan (Dicyclohexano-18-krone-6), cis-Dicyclohexano-1,4,7,10,13,16,19,22-octaoxacyclotetrasan (Dicyclohexano-24-krone-8), wobei 18-Krone-6 besonders bevorzugt wird. — Bei der Wahl des Kronenethers ist das eingesetzte Alkaliion zu berücksichtigen.

Bei der Durchführung der Substitutionsreaktion kann die Reaktionstemperatur in einem weiten Bereich von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur der Reaktionsmischung variiert werden, wobei das Temperaturintervall nach unten durch eine zu geringe Reaktionsgeschwindigkeit und nach oben durch das Überhandnehmen von Nebenreaktionen eingeschränkt wird.

Das so hergestellte Nitril wird anschließend katalytisch mit Wasserstoff zum entsprechenden Amin reduziert. Derartige Reduktionen sind aus dem Stand der Technik bekannt [P.N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals", Academic Press, New York, 1967, S. 307; M. Rabinowitz in Rappoport, "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience Publishers, New York, 1970, S. 203; C. Ferri Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 92 und zit. Lit.].

Die Reaktion wird in einem unter den herrschenden Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel — vorzugsweise in Gegenwart einer Protonensäure — durchgeführt. Als Lösungsmittel sind Alkohole — wie z. B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol — oder Ether — wie z. B. Diethylether, tert-Butylmethylether, Di-n-butylether, Glykoldimethylether (Glyme), Diethylenglykoldimethylether (Diglyme) oder Tetrahydrofuran (THF) — oder Halogenkohlenwasserstoffe — wie zum Beispiel Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan — oder Carbonsäureester — wie z. B. Essigsäuremethylester — oder Kohlenwasserstoffe — wie z. B. Erdölfraktionen, Benzol, Toluol oder Xylol — oder Amide — wie z. B. Dimethylformamid, Acetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid — oder Carbonsäuren — wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure.

Besonders bevorzugt wird Methanol als Lösungsmittel eingesetzt. Als Protonensäuren werden bevorzugt Mineralsäuren — wie zum Beispiel Salzsäure oder Schwefelsäure — oder Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituiert sein können, wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure. Unter die Gruppe der bevorzugten Säuren fallen ebenso Sulfonsäuren mit C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylresten oder Arylresten, die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können — wie z. B. Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure. — Besonders bevorzugt wird Salzsäure eingesetzt.

Die bei derartigen Reaktionen zu verwendenden Katalysatoren sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt [s. o. a. Lit.].

Zu diesen gehören vorzugsweise Raney-Nickel oder Raney-Nickel/Kobalt-Katalysatoren, Palladium oder Platin. Besonders bevorzugt wird Palladium auf Kohle (10%) eingesetzt.

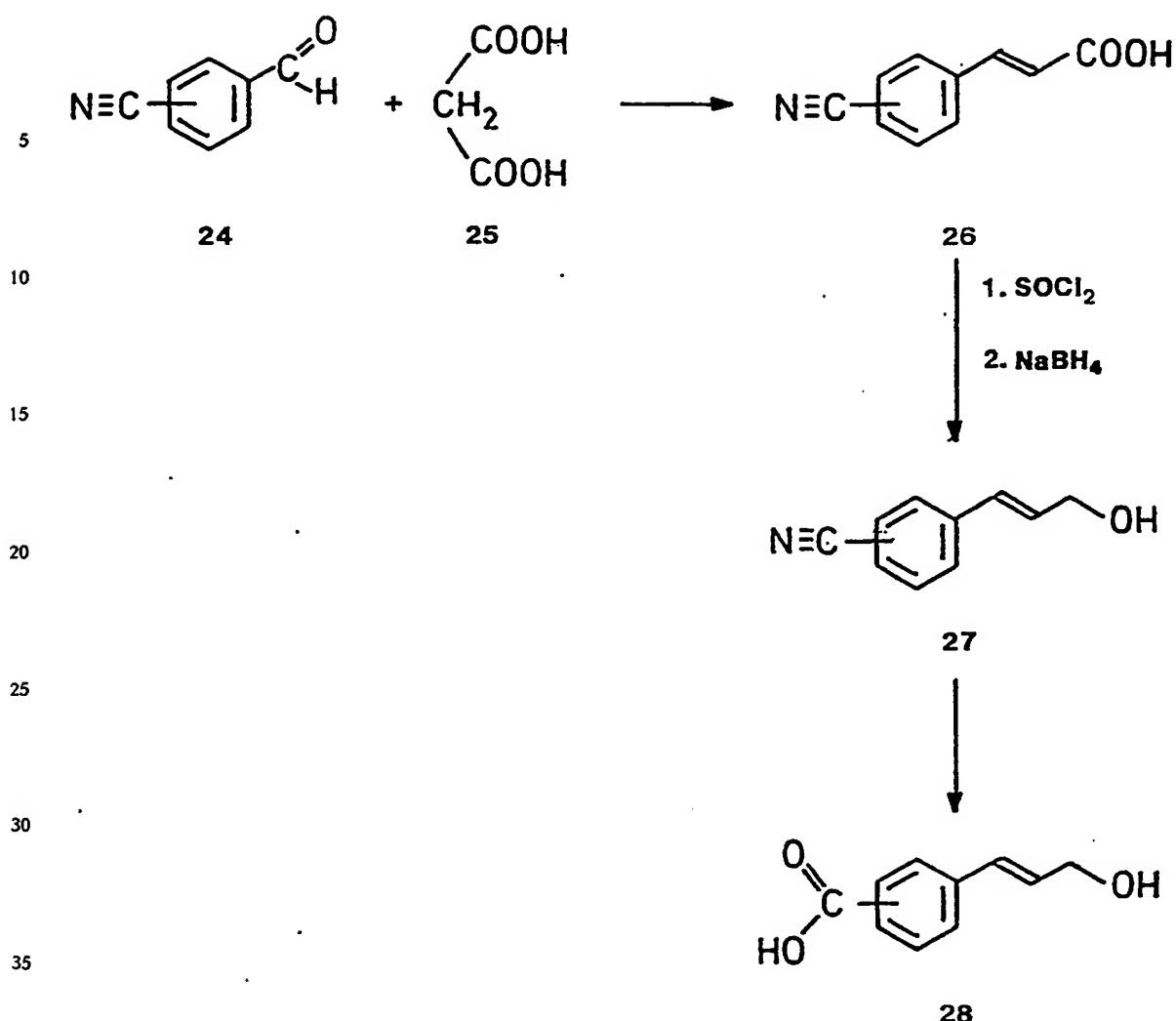
Bevorzugt wird bei einer Temperatur von ca. 20°C hydriert. In Abhängigkeit von der Reaktivität kann jedoch auch die Wahl einer höheren Temperatur erforderlich sein. — Dabei liegt der Wasserstoffdruck in einem Bereich von 5 bis 30 bevorzugt 8 bis 20 und besonders bevorzugt bei etwa 13 bar.

Die so hergestellten Amine vom Typ 19 werden in Analogie zu einer von N. Nicholas und B. Ganem entworfenen Methode [J. Org. Chem. 54 (1989) 5998] mit Trifluoracetamid in die entsprechenden Trifluoracetamide überführt und anschließend unter Eiskühlung mit Natriumnitrit in einer Mischung aus Essigsäure und Acetanhydrid diazotiert und durch Erwärmung auf eine Temperatur im Bereich von 20°C bis 30°C — bevorzugt auf eine Temperatur von ca. 25°C — zu den entsprechenden Acetaten zersetzt, aus denen mittels methanolischer Kaliumcarbonatlösung die entsprechenden Alkohole vom Typ 20 freigesetzt werden können, welche — wie unter 3.2.1 beschrieben (Reaktion 11 zu 12a) — in die entsprechenden 4-Aryl- bzw. 4-Heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinderivate oder in die entsprechenden 4-Aryl- bzw. 4-Heteroarylpirazinderivate oder Azepinderivate vom Typ 21 überführt werden. Die so erhaltenen Benzoesäuremethylesterabkömmlinge können — wie unter 3.1 beschrieben (Reaktion 6a zu 7 bzw. Reaktion 6a zu 6b) — zu den entsprechenden Amiden vom Typ 22 oder zu den entsprechenden Estern vom Typ 23 umgesetzt werden.

### 3.3.2 X = Einfachbindung, a = 1, b = 2

Verbindungen dieses Typs sind durch Umsetzung geeigneter o-, m- oder p-Cyanobenzaldehyde vom Typ 24 mit Malonsäure 25 herstellbar. Diese Kondensation vom Typ der sog. Knoevenagel-Reaktion ist aus dem Stand der Technik wohlbekannt [G. Jones, Org. React. 15 (1967) 204; Autorenkollektiv, Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988, S. 459].

DE 43 25 855 A1



40

45

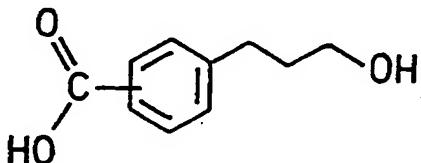
50

55

60

65

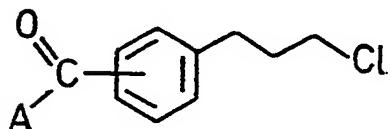
28



5

10

29

1.  $\text{SOCl}_2$   
2. HA

15

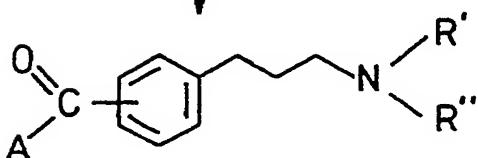
20

25

30

$$\begin{array}{c} \text{HN} \\ | \\ \text{R}' \\ \text{---} \\ \text{R}'' \end{array}$$

5



30

35

31

Zur Herstellung des Propencarbonsäurederivates 26 werden der Cyanobenzaldehyd 24 und die Malonsäure 25 in Pyridin gelöst und auf Rückflußtemperatur erwärmt, bis die Kohlendioxidentwicklung beendet ist. In der nächsten Reaktionsstufe wird die Carbonsäure 26 mit an sich bekannten Methoden in das entsprechende Säurehalogenid überführt — wobei die Umsetzung mit Thionylchlorid zum entsprechenden Propensäurechlorid bevorzugt wird. — Daneben können jedoch auch andere Halogenierungsmittel — wie zum Beispiel Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid — eingesetzt werden. Die Reaktion kann "in Substanz" durchgeführt werden. Vorzugsweise wird jedoch für die Halogenierung ein unter den herrschen Reaktionsbedingungen inertes Lösungsmittel gewählt. Als Lösungsmittel werden chlorierte Kohlenwasserstoffe — wie z. B. Dichlormethan, Trichlormethan oder Tetrachlorkohlenstoff bzw. Mischungen der genannten Lösungsmittel besonders bevorzugt.

45

50

Die anschließende Umwandlung des Säurechlorids in das Propenol vom Typ 27 erfolgt durch Reduktion des Säurehalogenids bzw. Säurechlorids. Als Reduktionsmittel werden hierbei bevorzugt komplexe Hydride — wie z. B. Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Natriumdiethylaluminiumhydrid — eingesetzt. Daneben besteht die Möglichkeit, den Alkohol 27 durch katalytische Reduktion des Säurehalogenids zugänglich zu machen. Derartige Umsetzungen — insbesondere unter Verwendung komplexer Hydride als Reduktionsmittel — sind aus dem Stand der Technik bekannt [O.H. Wheeler in Patai, "The Chemistry of Acylhalides, Interscience Publishers", New York, 1972, S. 231; H. Schenker, Angew. Chem. 73 (1961) 81; D.C. Iffland und H. Siegel, J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 1947].

55

60

Besonders bevorzugt wird Natriumborhydrid als Reduktionsmittel eingesetzt.

Als Lösungsmittel eignen sich alle inerten organischen Lösungsmittel, die unter den gewählten Reaktionsbedingungen unverändert oder zumindest weitgehend unverändert bleiben und die nicht nachteilig in den Reaktionsablauf eingreifen. Dazu gehören vorzugsweise Diethylether, tert.-Butylmethylether, Di-n-butlyether, Glykoldimethylether (Glyme), Diglykoldimethylether (Diglyme), Tetrahydrofuran und Dioxan — und Alkohole — beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol.

65

In einer besonders bevorzugten Verfahrensvariante wird das Säurechlorid in Tetrahydrofuran gelöst und mit

einer Suspension von Natriumtetrahydridoboranat in Ethanol versetzt.

Dabei hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Reaktionsmischung zu kühlen. Bevorzugt erfolgt die Zugabe des Reduktionsmittels in einem Temperaturbereich von  $-50^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ . — besonders bevorzugt im Bereich von  $-25^{\circ}\text{C}$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$ .

5 In Abhängigkeit von der Reaktivität der Reaktanden kann jedoch auch die Wahl eines höheren oder tieferen Temperturniveaus notwendig sein.

Auf der daran anschließenden Reaktionsstufe wird das Nitril 27 zum Benzosäurederivat 28 verseift.

Derartige Verseifungsreaktionen von Nitrilen sind — an sich — aus dem Stand der Technik bekannt [P.L. Compagnon und M. Mioque, Am. Chim (Paris) [14], 5 (1970) 11; P.L. Compagnon und M. Mioque, ibid. 23; E.N. Zil'berman, Russ. Chem. Rev. 31 (1962) 615]. Bevorzugt wird die Verseifung mit der wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids, wobei Kaliumhydroxid besonders bevorzugt wird.

Als Lösungsmittel werden bevorzugt Wasser oder Alkohole — wie z. B. Methanol, Ethanol, Glykol, Glycerin oder Triethylenglykol — oder Mischungen der genannten Lösungsmittel eingesetzt, wobei Ethanol/Wasser-Mischungen besonders bevorzugt werden.

15 Die Reaktionstemperatur liegt in einem Bereich von ca.  $20^{\circ}\text{C}$  bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung. Bevorzugt wird eine Temperatur im Bereich von  $20^{\circ}\text{C}$  bis  $90^{\circ}\text{C}$  gewählt, wobei eine Temperatur von ca.  $70^{\circ}\text{C}$  ganz besonders bevorzugt wird.

Die nachfolgende Hydrierung des so erhaltenen Hydroxypropenylbenzoates 28 liefert das entsprechende 3-Hydroxypropyl-benzoates 29.

20 Derartige Hydrierungen sind — an sich — aus dem Stand der Technik bekannt [C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, 1978, S. 79 ff. und zit. Lit.].

Als Katalysatoren dienen beispielsweise Raney-Nickel [R. Schröter, New Method Prep. Org. Chem., 1 (1948) 61], sogenanntes Nickelborid [R. Paul, P. Buisson und N. Joseph, Ind. Eng. Chem. 44 (1952) 1006; D.J. Brown, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 553], Platinmetall bzw. Platinoxid, Rhodium, Rhutenium oder Zinkoxid [P.N.

25 Rylander, Organic Synthesis with Noble Metal Catalysts, Academic Press, New York 1973; P.N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York, 1967] oder Palladium auf Kohle.

Besonders bevorzugt wird Raney Nickel.

Die Hydrierung der Doppelbindung erfolgt in inerten organischen Lösungsmitteln. Als inerte Solvenzien eignen sich hierbei inerte organische Lösungsmittel, die sich unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht verändern und selbst nicht nachteilig in den Reaktionsablauf eingreifen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole — wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol — oder Ether — wie zum Beispiel Diethylether, tert.-Butylmethylether, Di-n-butylether, Glykoldimethylether (Glyme), Diethylenglykoldimethylether (Di-glyme), Tetrahydrofuran — oder Halogenkohlenwasserstoffe — wie zum Beispiel Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan — oder Carbonsäureester — wie zum Beispiel Essigsäuremethylester und Essigsäureethylester — oder Kohlenwasserstoffe — wie zum Beispiel Erdölfractionen, Benzol, Toluol, Xylo — oder Amide — wie zum Beispiel Dimethylformamid, Acetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid — oder Carbonsäuren — wie zum Beispiel Ameisensäure oder Essigsäure — bzw. auch Mischungen der genannten Lösungsmittel. Besonders bevorzugt wird Methanol als Lösungsmittel eingesetzt.

30 Die Hydrogenolyse der Doppelbindung erfolgt vorzugsweise bei Raumtemperatur (ca.  $20^{\circ}\text{C}$ ) unter einem Wasserstoffdruck im Bereich von 2 bis 12 bar vorzugsweise 4 bis 7 bar und besonders bevorzugt bei 5 bar. In Abhängigkeit von der Reaktivität der Doppelbindung kann jedoch auch die Wahl drastischerer Reaktionsbedingungen — insbesondere die Wahl einer höheren Reaktionstemperatur notwendig sein.

35 In dem nächsten Reaktionsschritt wird zunächst das Benzoates 29 — auf an und für sich bekannte Weise — in das entsprechende Halogenid — vorzugsweise in das entsprechende Chlorid — überführt, wobei — wie gewünscht — die Hydroxylfunktion ebenfalls durch das entsprechende Halogenid substituiert wird. Als 40 Chlorierungsmittel eignen sich alle diejenigen Chlorierungsmittel, die schon bei der o.a. Darstellung des Säurechlorids (Reaktionsschritt 26—27) eingesetzt wurden. Bevorzugt findet Thionylchlorid Verwendung.

45 Als Lösungsmittel eignen sich für diese Umsetzung in erster Linie halogenierte Kohlenwasserstoffe — wie z. B. Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff — oder Säureamide — wie z. B. Dimethylformamid (DMF), Acetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), wobei auch Mischungen der genannten Lösungsmittel eingesetzt werden können. Bevorzugt wird eine Mischung aus Dichlormethan und Dimethylformamid.

50 Die Reaktionstemperatur ist im Bereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis zur Siedetemperatur variierbar. Bevorzugt wird eine Reaktionstemperatur im Bereich von  $5^{\circ}\text{C}$  bis  $20^{\circ}\text{C}$  und besonders bevorzugt  $10^{\circ}\text{C}$  bis  $15^{\circ}\text{C}$ . Im nachfolgenden Reaktionsschritt wird das Benzoates 29 entweder durch Umsetzung mit Alkoholen ( $\text{HA} = \text{HRAlkoxy}$ ) in die entsprechenden Benzoates 30 oder auf dem Wege der Aminolyse mit den gewünschten Aminen ( $\text{HA} = \text{HNH}_2$  bzw.  $\text{HNH}(\text{C}_1\text{—C}_6\text{-Alkyl})$ ) in die entsprechenden Benzoates 30 überführt.

55 Beide Reaktionen sind — an sich — aus dem Stand der Technik bekannt [Esterbildung: Houben/Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, herausgegeben von E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band VIII, S. 543, C.R. Hauser, B.E. Hudson, B.Abramovitch und J.L. Shivers, Org. Synth. Coll. Vol. III (1955) 142; A.H. Ford-Moore, Org. Synth. Coll. Vol. IV (1963) 84; N.O.V. Sonntag, Chem. Rev. 52 (1953) 237; Amidbildung: B.C. Challis und J. Butler in Patai, "The Chemistry of the Amino Group, Interscience Publishers", New York, 1968, S. 279; C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, S. 222 ff. u. zit. Lit. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York 1985, S. 370 ff. und zit. Lit.; R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations — A Guide to Functional Group Preparations, VCH Verlagsgesellschaft, D-6940 Weinheim, 1989, S. 963 ff. und zit. Lit., A.L.J. Beckwith in J. Zabicky, "The Chemistry of Amides", Interscience Publishers, New York 1970, S. 73].

60 Die anschließende Umsetzung des Propylbromids 31 mit Heteroaryl- bzw. Aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridinderi-

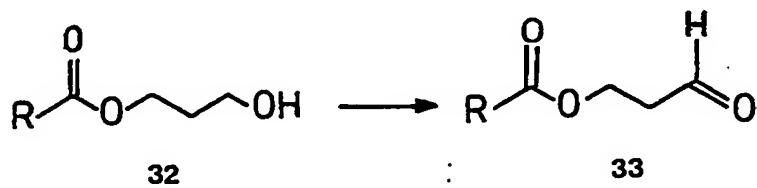
vaten oder entsprechenden Piperazin- bzw. Azepinderivaten vom Typ 5 liefert — in Analogie zu der unter 3.3.1 beschriebenen entsprechenden Umsetzung — das Amin vom Typ 31. Derartige Umsetzungen entsprechen den unter 3.1 beschriebenen Reaktionen (Reaktion 4 nach 6) und werden unter analogen Bedingungen durchgeführt.

### 3.3.3 X = Einfachbindung, a = 0, b = 4

5

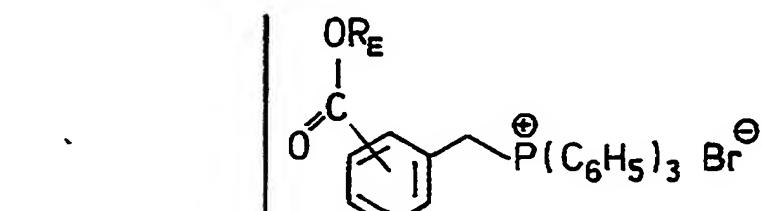
Ausgangsmaterial für Benzoesäurederivate dieser Struktur bilden Propandiol-monoacylester des Typs 32 deren Synthese ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt ist [N.J. Huang und L.-H. Xu, *Synth. Commun.* 20 (1990) 1563].

10

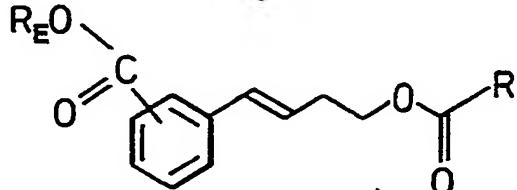


32

33



34



35

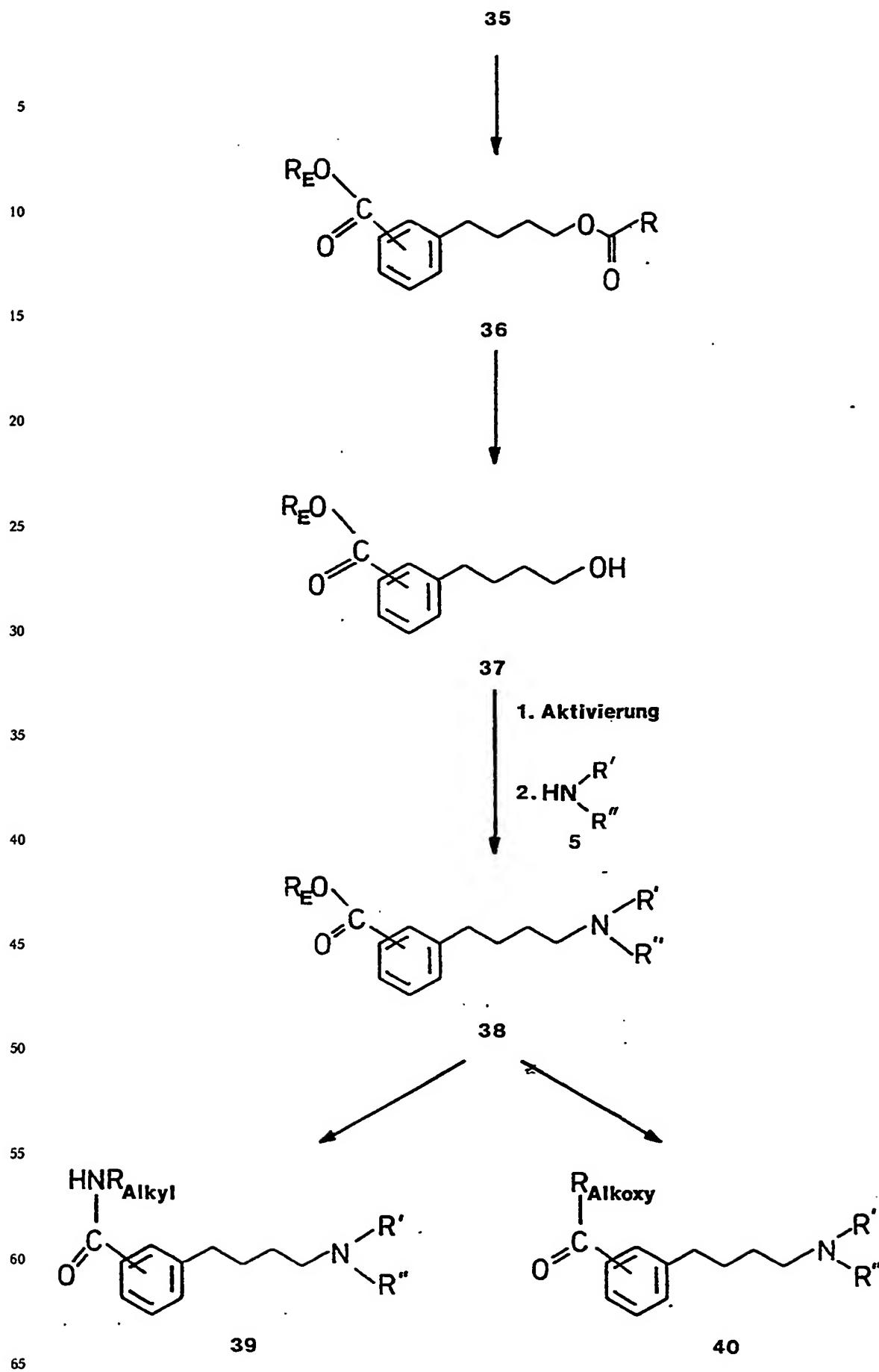
46

50

55

60

65



( $\text{R}_E$  = Niederalkyl). Die Oxidation derartiger Alkohole macht die entsprechenden Aldehyde vom Typ 33 zugänglich. Aus dem Stand der Technik ist eine Vielzahl von geeigneten Reagenzien zur Oxidation von primären

Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden bekannt. [P. Müller in Patai, "The Chemistry of Functional Groups", Supplement E, Wiley, New York, 1980, S. 469; C.F. Cullis und A. Fish in Patai, "The Chemistry of the Carbonyl Group", Vol. 1, Interscience, New York, 1966, S. 129; W. Carruthers, "Some Modern Methods of Organic Synthesis", 2. Aufl, Cambridge University Press, Cambridge, 1978, S. 338; T.S. Lee in R.L. Augustine und D.J. Trecker, "Oxidation", Marcel Dekker, New York, 1969 und 1971].

Gängige Oxidationsmittel werden zum Beispiel durch Kaliumpermanganat, Brom, Mangandioxid, Ruthenium-tetroxid etc. verkörpert [T.S. Lee und M. van den Engh in W.S. Trahanovsky, "Oxidation in Organic Chemistry, Academic Press, New York, Teil D, 1982, S. 197]. Daneben werden vorzugsweise Chrom-VI-Verbindungen – wie z. B. Chrom-VI-oxid (Collins Reagenz), Pyridiniumchlorochromat (Coreys Reagenz) eingesetzt [J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. Auflage, Wiley & Sons, New York, 1985, S. 1057 und zit. Lit.]. Darüber hinaus eignen sich Reagenzien wie z. B. Cerammoniumnitrat [W.S. Trahanovsky und L.B. Young, J. Chem. Soc. 1965, 5777; W.S. Trahanovsky, L.B. Young und R.W. Brown, J. Org. Chem. 32 (1967) 3865], Natriumdichromat in Wasser [T.S. Lee und U.A. Spitzer, J. Org. Chem. 35 (1970) 3589; Y.S. Rao und R. Filler, J. Org. Chem. 39 (1974) 3304], Silbercarbonat an Celite [M. Fetizon und M. Golfier, C.R. Acad. Sci., Ser. C, 267 (1968) 900], Salpetersäure in wässrigem Glyme [A. Mc. Killip und M.E. Ford, Synth. Commun. 2 (1972) 307], der Komplex aus N-Methylmorpholin-N-oxid und Ruthenium [K.B. Sharpless, K. Akashi und K. Oshima, Tetrahedron Lett. 1976, 2503], das System Sauerstoff/Pyridin/Kupfer-I-chlorid [C. Jallabert und H. Riviere, Tetrahedron Lett. 1977, 1215], Blei-IV-acetat/Pyridin [R. Partch, Tetrahedron Lett. 1964, 3071; R. Partch und J. Monthomy, Tetrahedron Lett. 1967, 4427; T.J. Brocksom und J.T.B. Ferreira, J. Chem. Res., Synop. 1980, 412] und das System Benzoylperoxid-Nickelbromid [N.P. Doyle, W.J. Patrie und S.B. Williams, J. Org. Chem. 44 (1979) 2955] für die Herstellung der erfundungsgemäßen Aldehyde.

Daneben besteht die Möglichkeit, die Aldehyde auf dem Wege der katalytischen Oxidation herzustellen [K. Heyns und H. Paulsen, Angew. Chem. 69 (1957) 600; K. Heyns und H. Paulsen, Newer Methods Prep. Org. Chem. 2 (1963) 335; M.Y. Sheikh und G. Eadon, Tetrahedron Lett. 1972, 257]. Des weiteren ist es aus dem Stand der Technik bekannt, daß derartige Aldehyde auf selektive Weise mittels N-Bromsuccinimid und dessen Abkömlingen hergestellt werden können (z. B. Jodsuccinimid und Tetrabutylammoniumiodid) [R. Filler, Chem. Rev. 63, 21 – 43 (1963) 22; S. Hanessian, D.H. Wong und M. Therien, Synthesis 1981, 394].

Daneben ist die indirekte Oxidation mit den Systemen Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid bzw. Tosylchlorid auf der Basis einer Pfizner-Moffatt-Reaktion [J.G. Moffatt in R.L. Augustine und D.J. Trecker, "Oxidation", Marcel Dekker, New York, Vol. 2, 1971, 1] möglich.

Die nachfolgende Umsetzung mit dem Phosphoniumsalz 34, welches aus dem entsprechenden o-, m- oder p-Brommethylbenzoësäuremethylester 18 mit aus dem Stand der Technik bekannten Methoden leicht hergestellt werden kann, liefert im Rahmen einer Wittig-Reaktion [C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 354 und zit. Lit.; J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley & Sons, New York, 1985, S. 845 und zit. Lit.] das entsprechende Olefin vom Typ 35.

Dazu wird die Carbonylverbindung 33 zu einer Lösung oder Suspension des Phosphoniumsalzes 34 gegeben und in Gegenwart einer Base umgesetzt.

Als Reaktionsmedien eignen sich alle Lösungsmittel, die den Reaktionsverlauf nicht nachteilig beeinflussen, worunter Ether – wie z. B. Di-n-butylether, Glykoldimethylether, Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran – oder Sulfoxide – wie beispielsweise Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid (Sulfolan). Ebenso ist es möglich, Mischungen der genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Als Basen werden vorzugsweise Alkalihydride oder Alkalialkoholate eingesetzt, wobei Natriumhydrid bzw. Natriummethanolat besonders bevorzugt sind.

Die Reaktionstemperatur kann – in Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Reaktionsmedium – in einem weiten Bereich variiert werden und wird nach unten durch eine zu geringe Reaktionsgeschwindigkeit und nach oben durch das Überhandnehmen von Nebenreaktionen eingegrenzt.

Da die Wittig-Reaktion in einer sehr großen Zahl von Varianten durchführbar ist, wird hierdurch – je nach Art der ausgewählten Variante – die Wahl anderer Reaktionsmedien, Basen sowie anderer Reaktionsbedingungen ermöglicht.

Die nachfolgende Hydrierung des so erhaltenen Benzoesäurederivates 35 zum Diester 36 erfolgt vorzugsweise – analog zu dem unter 3.3.2 beschriebenen Hydrierungsschritt – katalytisch.

Als Katalysatoren finden bevorzugt Raney-Nickel, mit Natriumboranat reduziertes Nickel-II-chlorid (sog. Nickelborid), Platinmetall, Platinoxid, Rhodium, Zinkoxid, oder Palladium auf Kohle Verwendung.

Daneben ist es möglich, die Reduktion unter Anwendung der homogenen Katalyse durchzuführen. Als Katalysatoren dafür eignen sich u. a. Rhodiumkomplexe – wie z. B. Chlorotris(triphenylphosphan)rhodium ( $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ ) [F.H. Jardine, Prog. Inorg. Chem. 28 (1981) 63].

Daneben können Systeme wie z. B. Natrium in Ethanol, Natrium und tert.-Butylalkohol in Hexamethylphosphorsäuretriamid [P. Angibeaud, M. Larcheveque, H. Normant und B. Tchoubar, Bull. Soc. Chem. Fr. 1968, 595; G.M. Whitesides und W.J. Ehmann, J. Org. Chem. 35 (1970) 3565], Lithium und aliphatische Amine [R.A. Benkeser, G. Schroll und D.M. Sauve, J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 3378], Zink in Gegenwart von Säuren,  $\text{NaTeH}$  [K. Ramasamy, S.K. Kalyanasundaram und P. Shanmugam, Synthesis 1978, 545; M. Yamashita, Y. Kato und R. Suematsu, Chem. Lett. 1980, 847], Trifluoressigsäure und Triethylsilan [J. March, Advanced Organic Chemistry, J. Wiley and Sons, New York, 1985, S. 693 und zit. Lit.], Hydrazin in Gegenwart von geringen Mengen von Oxidationsmitteln [E.J. Corey, W.L. Mock und D.J. Pasto, Tetrahedron Lett. 1961, 347; S. Hünig, H.R. Müller und W. Thier, Tetrahedron Lett. 1961, 353; A. Furst, R.C. Berlo und S. Hooton, Chem. Rev. 65 (1965) 51; G. Nagendrappa und D. Devaprabhakara, Tetrahedron Lett. 1970, 4243; Hoffmann und Schlesinger, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1971, 1245; K. Kondô, S. Murai und N. Sonoda, Tetrahedron Lett. 1977, 3727], Hydroxylamin und Essigsäureethylester [P.A. Wade und N.V. Amin, Synth. Commun. 12 (1982) 287] sowie Hydroxylamin-O-sul-

fonsäure ( $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ ) [R. Appel und W. Büchner, Liebigs Ann. Chem. 654 (1962) 1; W. Dürckheimer, Liebigs Ann. Chem. 721 (1969) 240; R.G. Wallace, Org. Prep. Proced. Int. 14 (1982) 265].

Daneben gelingt die Reduktion der Doppelbindung unter Erhalt der beiden Esterfunktionen im Diester 36 mit  $\text{AlH}_3$  [H.J. Jorgenson, Tetrahedron Lett. 1962, 559; W.L. Dilling und R.A. Plepys, J. Org. Chem. 35 (1970) 2971; H.C. Brown und H.M. Hess J. Org. Chem. 34 (1969) 2206] sowie mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Salzen — vorzugsweise Chloriden — der Lanthaniden — wie z. B.  $\text{LaCl}_3$ ,  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{SmCl}_3$  — [A.L. Gemal und J. Luche, J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 5454] sowie 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) [V.V. Krishnamurthy und H.C. Brown, J. Org. Chem. 42 (1977) 1197], Triethylsilan [I. Ojima und T. Kogure, Organometallics 1 (1982) 1390].

Die so erhaltenen Diester vom Typ 36 werden vorzugsweise unter Anwendung methanolischer Lösungen von Alkali- oder Erdalkalimetallsalzen in die entsprechenden Alkohole vom Typ 37 überführt, wobei Alkalicarbonate besonders bevorzugt werden und Kaliumcarbonat ganz besonders bevorzugt wird.

Die so hergestellten Alkohole 37 werden — wie unter 3.2.1 beschrieben (Reaktion 11 zu 12a) — in die entsprechenden 4-Aryl- bzw. Heteroaryl-1,2,3,6-tetrahydropyridine oder in die entsprechenden Aryl- bzw. Heteroarylpirazine oder Azepine vom Typ 38 überführt.

Die Benzoësäureester 38 können — falls gewünscht — wiederum mittels der unter 3.1 beschriebenen Verfahren (Reaktion 6a zu 7 bzw. Reaktion 6a zu 6b) zu den entsprechenden Amidderivaten 39 oder auf dem Wege der Umesterung in Benzoësäureester vom Typ 40 umgewandelt werden.

### Beispiele

#### 20 Beispiel 1.1 : 3-(3-Chlorpropoxy)-benzoësäuremethylester (Reaktion 2 zu 4)

50,0 g (329 mmol) 3-Hydroxybenzoësäuremethylester und 123,9 g (787 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan werden zusammen mit 69,0 g (500 mmol) Kaliumcarbonat in 1 l Aceton gelöst und über einen Zeitraum von 9 Stunden 25 auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, saugt von den anorganischen Salzen ab und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit 400 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Anschließend wird der Rückstand i. Vak. destilliert.

Man erhält 74,9 g (99,6% d. Th.) der Titelsubstanz mit einem Siedepunkt von 193—197°C (17,33 mbar).

30 Analog zu Beispiel 1.1 sind folgende Benzoësäureesterderivate zugänglich:

#### Beispiel 1.2

2-(3-Chlorpropoxy)-benzoësäuremethylester  
35 Ausbeute: 71%, Sdp.: 185—187°C (17,33 mbar).

#### Beispiel 1.3

4-(3-Chlorpropoxy)-benzoësäuremethylester  
40 Ausbeute: 92%, Sdp.: 204—206°C (17,33 mbar).

#### Beispiel 1.4

3-(4-Chlorbutoxy)-benzoësäuremethylester  
45 Ausbeute: 99%, Sdp.: 134°C (1,33 mbar).

#### Beispiel 1.5

2-(4-Chlorbutoxy)-benzoësäuremethylester  
50 Ausbeute: 69%, Sdp.: 198—199°C (16 mbar).

#### Beispiel 2.1

55 1-[3-(2-Methoxycarbonyl)phenoxypropyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (Reaktion 4 zu 6a) 13,7 g (60 mmol) 2-(3-Chlorpropoxy)-benzoësäuremethylester 9,7 g (50 mmol) 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid 16,0 g (100 mmol) Kaliumiodid und 30 g Kaliumhydrogencarbonat werden 8 h bei 50 bis 60°C in 100 ml Dimethylformamid gerührt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, saugt von den anorganischen Salzen ab und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit 300 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 250 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der verbliebene Rückstand wird an Kieselgel adsorptiv filtriert (Lösungsmittel: Cyclohexan: Essigester, 2 : 1), die gereinigten Fraktionen vereinigt und das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure gefällt. Es werden 17,6 g (91% d. Th.) der Titelsubstanz mit einem Schmp. von 161—162°C isoliert.

Analog zu Beispiel 2.1 sind folgende Tetrahydropyridinderivate und Piperazinderivate zugänglich:

#### 65 Beispiel 2.2

1-[3-(4-Methoxycarbonylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin  
Ausbeute: 72%, Schmp.: 85—86°C.

## Beispiel 2.3

1-[3-(3-Methoxycarbonylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 65%, Schmp.: 166°C.

5

## Beispiel 2.4

1-[3-(3-Methoxycarbonylphenoxy)propyl]-4-phenylpiperazin-hydrochlorid  
Ausbeute: 73%, Schmp.: 195—197°C.

10

## Beispiel 2.5

1-[4-(3-Methoxycarbonylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 82%, Schmp.: 167—168°C.

15

## Beispiel 2.6

1-[4-(2-Methoxycarbonylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 51%, Schmp.: 138—139°C

20

## Beispiel 3.1

1-[3-(2-Carbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (Reaktion 6a zu 2)  
3,7 g (10 mmol) 1-[3-(2-Methoxycarbonylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 25 ml  
Methanol gelöst und in einem Autoklaven mit 25 ml flüssigem Ammoniak versetzt. Der geschlossene Autoklav  
wird 17 h auf 150°C erhitzt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, den  
überschüssigen Ammoniak abblasen und filtriert die Lösung über 20 g Kieselgel. Die Lösung wird i. Vak.  
eingeengt, die ausgefallenen Kristalle in Methanol gelöst und das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure gefällt.  
Man erhält 2,9 g (78% d. Th.) der Titelsubstanz als Kristalle mit einem Schmp.: 218—220°C.

25

Analog zu Beispiel 3.1 sind folgende Tetrahydropyridinderivate und Piperazinderivate zugänglich:

30

## Beispiel 3.2

1-[3-(2-Methylcarbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 83%, Schmp.: 206—208°C.

35

## Beispiel 3.3

1-[3-(4-Carbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-methansulfonat  
Ausbeute: 63%, Schmp.: 201—202°C.

40

## Beispiel 3.4

1-[3-(4-Methylcarbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-methansulfonat  
Ausbeute: 69%, Schmp.: 174—176°C

45

## Beispiel 3.5

1-[3-(2-Carbamoylphenoxy)propyl]-4-(4-chlor)-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-methansulfonat  
Ausbeute: 61%, Schmp.: 207—209°C

50

## Beispiel 3.6

1-[3-(2-Carbamoylphenoxy)propyl]-4-(4-fluor)-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-methansulfonat  
Ausbeute: 59%, Schmp.: 181—183°C.

55

## Beispiel 3.7

1-[3-(3-Carbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-oxalat  
Ausbeute: 74%, Schmp.: 94—99°C.

60

## Beispiel 3.9

1-[3-(3-Ethylcarbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 62%, Schmp.: 178—180°C.

65

Beispiel 3.10

4-Phenyl-1-[3-(3-propylcarbamoylphenoxy)propyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 53%, Schmp.: 177—178°C.

5

Beispiel 3.11

1-[3-(3-Carbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-piperazin-hydrochlorid  
Ausbeute: 69%, Schmp.: > 250°C.

10

Beispiel 3.12

1-[3-(3-Methylcarbamoylphenoxy)propyl]-4-phenylpiperazin-hydrochlorid  
Ausbeute: 73%, Schmp.: 201—204°C.

15

Beispiel 3.13

1-[4-(3-Carbamoylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 51%, Schmp.: 196—198°C.

20

Beispiel 3.14

1-[4-(3-Methylcarbamoylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-oxalat  
Ausbeute: 52%, Schmp.: 144—145°C.

25

Beispiel 3.15

1-[3-(3-Ethylcarbamoylphenoxy)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-oxalat  
Ausbeute: 45%, Schmp.: 113—115°C.

30

Beispiel 3.16

1-[2-(3-Methylcarbamoylphenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 64%, Schmp.: 158—160°C.

35

Beispiel 3.17

1-[3-(2-Carbamoyl)phenoxy]-4-phenyl-piperazin-methansulfonat  
Ausbeute: 64%, Schmp.: 184—186°C.

40

Beispiel 3.18

1-[2-(3-Carbamoylphenyl)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Reaktion 21 zu 22)  
Ausbeute: 0,4 g (44%), 145—147°C.

45

Beispiel 3.19

1-[2-(3-Methylcarbamoylphenyl)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin  
Ausbeute: 62%, Schmp.: 115—117°C.

50

Beispiel 3.20

1-[4-(2-Carbamoylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid  
Ausbeute: 63%, Schmp.: 190—193°C.

55

Beispiel 3.21

1-[4-(2-Methylcarbamoylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin  
Ausbeute: 53%, Schmp.: 168—169°C.

60

Beispiel 3.22

1-[4-(2-Ethylcarbamoylphenoxy)butyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin  
Ausbeute: 61%, Schmp.: 139—141°C.

65

Beispiel 3.23

1-[3-(2-Carbamoyl)phenoxy]propyl-4-(2-pyridyl)-piperazinmethansulfonat

Ausbeute: 64%, Schmp.: 137—138°C.

## Beispiel 3.24

1-[3-(2-Carbamoyl)phenoxy]propyl-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-dihydrochlorid  
Ausbeute: 67%, Schmp.: 206—208°C.

5

## Beispiel 3.25

1-[2-(2-Carbamoyl)phenoxy]ethyl-4-phenyl-piperazin  
Ausbeute: 68%, Schmp.: 161—163°C.

10

## Beispiel 3.26

1-[2-(2-Carbamoyl)phenoxy]ethyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin  
Ausbeute: 65%, Schmp.: 137—138°C.

15

## Beispiel 4.1

2-Bromphenylmethoxyessigsäureethylester (Reaktion 8 zu 10)  
 10,7 g (0,27 mol) 60%iges Natriumhydrid werden zweimal mit 50 ml absolutem Petrolether gewaschen und in 125 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0 bis 10°C eine Lösung von 50,0 g (0,27 mol) o-Brombenzylalkohol in 125 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Man röhrt noch 1 h bei Raumtemperatur nach, tropft bei 5°C 32,7 ml (0,29 mol) Bromessigsäuremethylester in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zu, röhrt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur und erwärmt anschließend über einen Zeitraum von 4 h auf 50°C. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester und 100 ml Wasser auf. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels i. Vak. abgezogen. Der verbliebene Rückstand wird i. Vak. destilliert.

Man erhält 42,5 g (58% d. Th.) der Titelsubstanz mit einem Sdp.: 178—182°C (17,33 mbar).

20

25

30

## Beispiel 5.1

2-(2-Bromphenylmethoxy)ethanol (Reaktion 10 zu 11)  
 5,9 g (0,16 mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und bei Raumtemperatur 42,5 g (0,16 mol) 2-Bromphenylmethoxy-essigsäureethylester in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur nachröhren, versetzt mit 60 ml 40%iger Diammoniumtartratlösung, saugt von dem entstehenden Niederschlag ab und wäscht gründlich mit Essigsäureethylester nach. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Anschließend wird mit 50 ml Wasser und 150 ml Essigsäureethylester versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird roh weiterverarbeitet.

35

40

Man erhält 34,5 g (94% d. Th.) der Titelsubstanz als Öl mit einem Berechnungsindex von  $n_D^{20} = 1,548$ .

45

## Beispiel 6.1

1-[2-(2-Bromphenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Reaktion 11 zu 12a)  
 29,2 g (0,13 mol) 2-(2-Bromphenylmethoxy)ethanol werden in 290 ml absolutem Pyridin gelöst, auf —5°C gekühlt und mit 47,0 g (0,225 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und bei dieser Temperatur 3 h nachröhren. Der Ansatz wird mit je 400 ml kaltem Wasser und 400 ml Dichlormethan versetzt, die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit 50 ml kalter 2N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in 600 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20,1 g (0,13 mol) 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin und 50 g Kaliumhydrogencarbonat versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 3 h bei einer Temperatur im Bereich von 90 bis 100°C gerührt. Man lässt den Ansatz abkühlen, saugt vom Kaliumhydrogencarbonat ab und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser und 400 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

50

55

Der Rückstand wird an der 10fachen Menge Kieselgel gereinigt [Elutionsmittel: Cyclohexan-Essigester 1 : 1].

Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen.

Man erhält 31,9 g (66% d. Th.) der Titelverbindung in Form eines Öles.

60

## Beispiel 7.1

1-[2-(2-Cyanophenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Reaktion 12 zu 13)  
 29,9 g (80 mmol) 1-[2-(2-Bromphenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin und 10,5 g (117 mmol) Kupfer-(I)-cyanid werden 3 Stunden lang bei 150°C in 75 ml Dimethylformamid gerührt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, saugt vom Niederschlag ab und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird auf eisgekühlte wässrige Ammoniaklösung gegeben und dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

65

Der Rückstand wird mittels Niederdruckchromatographie an der 20fachen Menge Kieselgel gereinigt [MN K 60, 230—400 mesh ASTM, von Macherey und Nagel Elutionsmittel: Cyclohexan-Essigester 3 : 1 bis 1 : 1]. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

5 Man erhält 12,7 g (50% d. Th.) der Titelverbindung in Form eines Öles.

#### Beispiel 8.1

10 1-[2-(2-Methylcarbamoylphenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-oxalat [A] und 1-[2-(2-Carbamoyl-phenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-oxalat [B] (Reaktion 13 zu 14)  
 20 g (6 mmol) 1-[2-(2-Cyanophenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin und 2,1 g (31 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxyd werden in 78 ml absolutem tert.-Butanol gelöst und über einen Zeitraum von 2,5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und versetzt mit 0,4 ml (6 mmol) Jodmethan, erwärmt 2 h auf 50°C, läßt erneut auf Raumtemperatur abkühlen, versetzt mit weiteren 0,4 ml Jodmethan und erwärmt weitere 2 h auf 50°C. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und vom Rückstand 15 filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der verbliebene Rückstand mit 100 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase nochmals mit 50 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mittels Niederdruckchromatographie an der 20fachen Menge Kieselgel adsorptiv gereinigt 20 [MN K 60, 230—400 mesh ASTM, von Macherey und Nagel; Elutionsmittel: Dichlormethan-Essigsäureethylester-Methanol 7 : 2 : 1]. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Man erhält danach 1-[2-(2-Methylcarbamoyl)-phenylmethoxy]ethyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin ( $R_f = 0,27$ ; DC: Kieselgel 60, oben genanntes Fließmittel) und 1-[2-(2-Carbamoyl)phenylmethoxy]ethyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin ( $R_f = 0,20$ ). Die jeweiligen Rückstände werden in Ethanol 25 gelöst und die entsprechenden Oxalate mit Oxalsäure gefällt. Man erhält die Titelverbindungen als Kristalle in folgenden Ausbeuten: [A]: 0,4 g (17% d. Th.) Schmp.: 203—206°C [B]: 0,8 g (32% d. Th.) Schmp.: 154—157°C

#### Beispiel 8.2

30 In Analogie zu Beispiel 8.1 ist 1-[2-(3-Carbamoyl-phenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin herstellbar. Dabei wird jedoch — abweichend von Beispiel 8.1 — nicht mit Jodmethan versetzt, sondern sofort aufgearbeitet.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 51%, in Form von Kristallen vom Schmp.: 101—103°C.

35 Beispiel 9.1

40 1-[2-(2-Methoxycarbonylphenylmethoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-oxalat (Reaktion 13 zu 16) 2,0 g (6 mmol) 1-[2-(2-Cyanophenyl-methoxy)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden mit einer Lösung von 0,8 g (12 mmol) Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser und 20 ml Ethylenglykol versetzt über einen Zeitraum von 20 h bei einer Temperatur von 100°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand in einer Mischung aus 30 ml Methanol, 5 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 5 ml konz. Schwefelsäure 2 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 100 ml Essigester und 100 ml kalter 2N Natronlauge versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet 45 und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mittels Niederdruckchromatographie an der 30fachen Menge Kieselgel gereinigt [MN K 60, 230—400 mesh ASTM, von Macherey und Nagel; Fließmittel: Cyclohexan-Essigester 1 : 1]. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und das Elutionsmittel i. Vak. abgezogen. Der verbliebene Rückstand wird in Aceton gelöst und das Oxalat mit Oxalsäure gefällt.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 0,6 g (22% d. Th.) vom Schmp.: 163°C.

50 Beispiel 10.1

#### (Reaktion 18 nach 19)

55 151,6 g (0,66 mol) 3-Brommethylbenzoësäuremethylester, 56,2 g (0,86 mol) Kaliumcyanid und 15,2 g (0,06 mol) 18-Krone-6 (1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecan) werden über einen Zeitraum von 32 h in 700 ml Acetonitril und 70 ml Wasser auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen, saugt von den festen Bestandteilen der Reaktionsmischung ab und engt i. Vak. ein. Der verbliebene Rückstand wird mit 300 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 250 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert [Sdp.: 110—117°C (0,133 Pa)]. Das Destillat wird in 1300 ml Methanol 60 und 140 ml konz. Salzsäure gelöst, mit 11 g Palladium/Kohle (10%) versetzt und über einen Zeitraum von 5 h im Autoklaven bei 20°C und einem Wasserstoffdruck von 13 bar hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach dem Verbrauch der berechneten Menge beendet. Man saugt den Katalysator über Kieselgel ab und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Ethanol gelöst und das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure gefällt.

65 Man erhält 105,1 g (73,6% d. Th.) der Titelverbindung als Kristalle vom Schmp.: 140—142°C.

## Beispiel 11.1

## 3-(2-Hydroxyethyl)-benzoësäuremethylester (Reaktion 19 zu 20)

147,0 g (0,68 mol) 3-(2-Aminoethyl)-benzoësäuremethylester-hydrochlorid und 15,0 g Dimethylaminopyridin werden in 2500 ml Pyridin gelöst, auf  $-2^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit 370 ml (2,46 mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Man lässt noch 2 h bei 0 bis  $7^{\circ}\text{C}$  nachreagieren, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 900 ml Dichlormethan auf und wäscht zweimal mit 300 ml Wasser. Die organische Phase wird getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus wenig Ether/Cyclohexan kristallisiert [Schmp.: 87–89°C], anschließend in einem Gemisch aus 1000 ml Essigsäure und 2000 ml Essigsäureanhydrid gelöst und unter Eiskühlung mit 385,6 g (5,59 mol) Natriumnitrit versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt 20 h bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird der Ansatz auf 3 l Eiswasser gegeben und dreimal mit 600 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel – nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels – i. Vak. abgezogen. Man löst den verbliebenen Rückstand in 500 ml Methanol, fügt 77,2 g Kaliumcarbonat zu und röhrt 6 h bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird vom Kaliumcarbonat abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 69,8 g (57% d. Th.) als Öl vom Sdp.: 106–110°C (0,133 Pa).

## Beispiel 12.1

1-[2-(3-Methoxycarbonylphenyl)ethyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid (Reaktion 20 zu 21)  
19,6 g (0,11 mol) 3-(2-Hydroxyethyl)-benzoësäureethylester werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und mit 7 ml (0,08 mol) Phosphortribromid 3 h bei Raumtemperatur geröhrt. Anschließend wird der Ansatz auf 100 g Eis gegeben und einmal mit 100 ml Eiswasser extrahiert. Danach wird die organische Phase getrocknet, das Lösungsmittel nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels – i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert [Sdp.: 100–106°C (0,133 Pa)]. Das Destillat wird in 150 ml Dimethylformamid gelöst und mit 12,7 g (0,06 mol) 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid und mit 10,9 g (0,13 mol) Natriumhydrogencarbonat versetzt und 20 h bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 60°C geröhrt. Darauf wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 150 ml Dichlormethan und 150 ml Wasser versetzt. Nach dem Abtrennen und Trocknen der organischen Phase wird das Extraktionsmittel – nach dem Entfernen des Trockenmittels – i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mittels Niederdruckchromatographie an der 20fachen Menge Kieselgel adsorptiv gereinigt [MN K 60, 230–400 mesh ASTM, von Macherey und Nagel; Fließmittel: Cyclohexan-Essigsäure 3 : 1 bis 1 : 1]. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure gefällt.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 8,3 g (21% d. Th.) als Kristalle vom Schmp.: 203–206°C.

## Beispiel 13.1

## 3-(3-Cyanophenyl)-propensäure (Reaktion 24 zu 26)

25,0 g (0,19 mol) m-Cyanobenzaldehyd, 23,8 g (0,22 mol) Malonsäure und 1,6 ml Piperidin werden in 33 ml Pyridin gelöst und 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf 100 g Eis gegeben und mit 100 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 30,7 g (93% d. Th.) in Form von Kristallen vom Schmp.: 243°C.

## Beispiel 14.1

## 3-(3-Cyanophenyl)-propenol (Reaktion 26 zu 12)

30,5 g (176 mmol) 3-(3-Cyanophenyl)-propensäure und 26 ml (352 mmol) Thionylchlorid werden in 60 ml Dichlorethan gelöst und 3 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeengt und der Rückstand in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren zu einer auf  $-20$  bis  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlten Mischung von 12,7 g (334 mmol) Natriumborhydrid in 600 ml Ethanol zugetropft. Man lässt 15 Minuten nachröhren und fügt anschließend 100 ml 2N Salzsäure zu. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels i. Vak. eingeengt. Anschließend destilliert man den Rückstand im Hochvakuum wobei man die Titelverbindung in einer Ausbeute von 21,0 g (75% d. Th.) erhält. Das Produkt kristallisiert und weist einen Schmp. von 55°C auf.

## Beispiel 15.1

## 3-(3-Hydroxypropenyl)-benzoësäure (Reaktion 27 zu 28)

17,5 g (0,11 mol) 3-(3-Cyanophenyl)-propenol werden in einer Mischung aus 100 ml Ethanol, 75 ml Wasser und 25,8 g Kaliumhydroxid 2 h bei einer Temperatur von 70°C geröhrt. Anschließend wird das Ethanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand unter Kühlung mit 100 ml konz. Salzsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und einmal mit 50 ml kaltem Wasser gewaschen. Anschließend werden die Kristalle in 300 ml Essigsäureethylester warm gelöst; die Lösung wird mit 20 g Aktivkohle versetzt und an Kieselgel adsorptiv gefiltert. Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt und die dabei ausfallenden Kristalle abgesaugt und einmal mit 50 ml Diethylether gewaschen.

# DE 43 25 855 A1

Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute: 16,8 g (86% d. Th.) in Form von Kristallen vom Schmp.: 122–124°C.

## Beispiel 16.1

5

### 3-(3-Hydroxypropyl)-benzoësäure (Reaktion 28 zu 29)

16,8 g (94 mmol) 3-(3-Hydroxy)propenyl-benzoësäure werden in 170 ml Methanol gelöst, mit 11 g Raney-Nickel versetzt und 2 h im Autoklaven bei 20°C und unter einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach Verbrauch der berechneten Menge beendet. Man saugt den Katalysator über Kieselgel ab und engt das Filtrat i. Vak. ein. Es verbleiben 16,8 g der Titelverbindung (99% d. Th.) in Form eines Öles.

10

## Beispiel 17.1

### 3-(3-Chlorpropyl)-benzoësäuremethyramid (Reaktion 29 zu 30)

15

5,4 g (30 mmol) 3-(3-Hydroxypropyl)-benzoësäure werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,2 ml Dimethylformamid versetzt. Unter Kühlung werden bei 10 bis 15°C 10 ml Thionylchlorid zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung 0,5 h bei Raumtemperatur und 1 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 50 ml absolutem Toluol aufgenommen, erneut i. Vak. eingeengt und in 30 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 15°C werden anschließend 20 ml einer Mischung aus Methylamin und Tetrahydrofuran (5 : 95) zugetropft. Danach wird 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Man engt i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit 50 ml Wasser und 50 ml Essigester. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 4,4 g (69% d. Th.) in Form eines Öles.

25

## Beispiel 18.1

### 1-[3-(3-Methylcarbamoylphenyl)propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Reaktion 30 zu 31)

4,3 g (20 mmol) 3-(3-Chlorpropyl)-benzoësäuremethyramid, 3,9 g (20 mmol) 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydrochlorid 6 g Kaliumhydrogencarbonat und 3,2 g Kaliumiodid werden 4 h lang bei einer Temperatur im Bereich von 80 bis 90°C in 70 ml Dimethylformamid gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

30

Der Rückstand wird mittels Niederdruckchromatographie an der 20fachen Menge Kieselgel gereinigt [MN K 60, 230–400 mesh ASTM, von Macherey und Nagel; Elutionsmittel: Dichlormethan-Essigester-Methanol 35 70 : 20 : 10]. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und die Lösung i. Vak. eingeengt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und einmal mit 30 ml Diethylether gewaschen. Man erhält die Titelverbindung in einer Ausbeute von 3,1 g (46% d. Th.) als Kristalle vom Schmp.: 115–116°C.

Analog zu Beispiel 18.1 wird dargestellt:

40

## Beispiel 18.2

### 1-[3-Carbamoylphenyl]propyl]-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid Ausbeute: 48%, Schmp.: 230–233°C.

45

## Formulierung

50

Die Benzoësäurederivate der allgemeinen Formel I sowie ihre Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen — wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen unter Verwendung inerter pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel überführt werden. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

55

Die Formulierungen werden zum Beispiel durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Lösungsvermittler bzw. Hilfslösungsmittel eingesetzt werden können.

60

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfractionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z. B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z. B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

65

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise parenteral — insbesondere auf dem Wege der Infusion — oral oder transdermal. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z. B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitver-

wendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Dosierung für die orale Anwendung liegt bei 1—300 mg vorzugsweise zwischen 5 und 150 mg.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

#### Formulierungsbeispiele

##### Tabletten

###### 1. Die Tablette enthält folgende Bestandteile:

Wirkstoff gemäß Formel I	0,020 Teile
Stearinsäure	0,010 Teile
Dextrose	1,890 Teile
gesamt	1,920 Teile

##### Herstellung

Die Stoffe werden in bekannter Weise zusammengemischt und die Mischung zu Tabletten verpreßt, von denen jede 1,92 g wiegt und 20 mg Wirkstoff enthält.

##### Ampullenlösung

###### Zusammensetzung

Wirkstoff gemäß Formel I	1,0 mg
Natriumchlorid	45,0 mg
Aqua pro inj. ad	5,0 ml

##### Herstellung

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 1 mg, 5 mg und 10 mg Wirkstoff.

##### Suppositorien

###### Jedes Zäpfchen enthält:

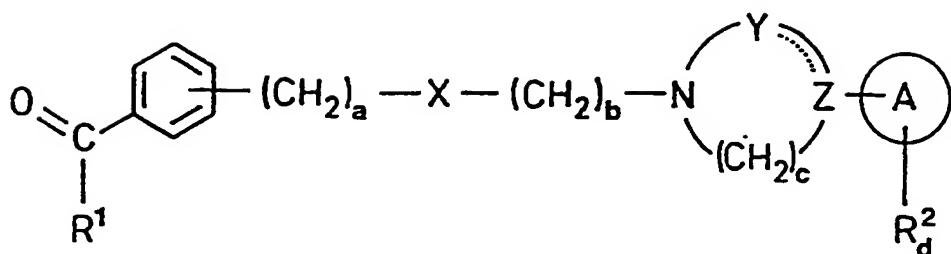
Wirkstoff gemäß Formel I	1,0 Teile
Kakaobutter (Schmp.: 36—37°C)	1200,0 Teile
Carnaubawachs	5,0 Teile

##### Herstellung

Kakaobutter und Carnaubawachs werden zusammengeschmolzen. Bei 45°C gibt man den Wirkstoff hinzu und röhrt bis eine komplette Dispersion entstanden ist. Die Mischung wird in Form entsprechender Größe gegossen und die Zäpfchen zweckmäßig verpackt.

##### Patentansprüche

###### 1. Benzoësäurederivate der allgemeinen Formel I



(I)

15 worin

R<sup>1</sup> O—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl), NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl);  
 X Sauerstoff, Schwefel, oder eine Einfachbindung;  
 a eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;  
 b eine Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6;

20

Y         $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-CH=$ ;

25

Z         $-CH-$ ,  $=C-$ ,  $-N-$ ;

A Aryl, Heteroaryl;

c eine Zahl 2 oder 3;

30 R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Nitro, Amino, Mercapto,  $-S-(CH_1-C_6\text{-Alkyl})$ , C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogenalkyl, Hydroxy und O—(CH<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl), wobei R<sup>2</sup> mehrfacher Substituent von A und dabei gleich oder verschieden sein kann;

d eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeuten kann und deren Säureadditionssalze.

35

2. Benzoësäurederivate der allgemeinen Formel I, worin

R<sup>1</sup> Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino;

X Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

a eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

b eine Zahl 2, 3 oder 4;

40

Y         $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-CH=$ ;

45

Z         $-CH-$ ,  $=C-$ ,  $-N-$ ;

A Aryl, Heteroaryl;

c eine Zahl 2;

50 R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, Trihalogenmethyl, Hydroxy und O—(C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkyl);

d eine Zahl 1 oder 2

bedeuten kann und deren Säureadditionssalze.

3. Benzoësäurederivate der allgemeinen Formel I, worin

R<sup>1</sup> Amino, Methylamino;

55

X Sauerstoff;

a eine Zahl 0, 1, 2 oder 3;

b eine Zahl 2, 3 oder 4;

60

Y         $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH=$ ;

65

A Aryl, Heteroaryl;

c die Zahl 2;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, Fluor und Methoxy;

d die Zahl 1

bedeuten kann und deren Säureadditionssalze.

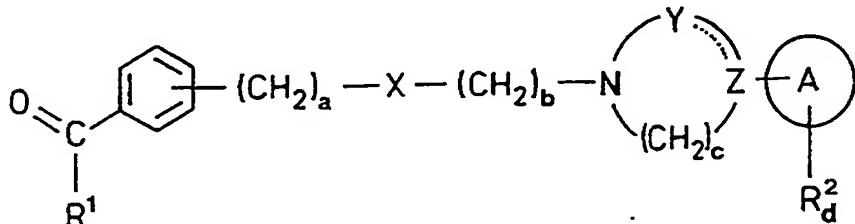
4. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

5. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und deren Säureadditionssalze bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen mit einer postsynaptisch dopaminantagonistischen und einer präsynaptisch dopaminagonistischen Wirkung.

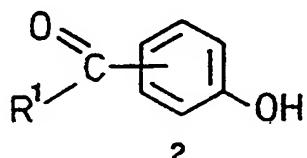
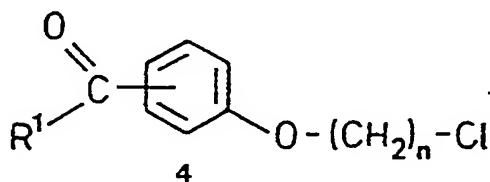
6. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und deren Säureadditionssalzen bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von zentralnervösen Erkrankungen.

7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und deren Säureadditionssalzen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Psychosen, Depressionen, Angstzuständen und Schizophrenie.

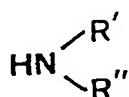
8. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

dadurch gekennzeichnet, daß man — im Falle  
R¹, Y, Z, c, A, R² und d die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben unda) X = Sauerstoff, a = 0 und b eine Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet —  
1. Hydroxybenzoësäurealkylester oder allgemeinen Formel 2unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen mit  $\alpha,\omega$ -Halogenalkylhalogeniden umgesetzt, und  
2. das resultierende Benzoesäurederivat der allgemeinen Formel 4

mit heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel 5 — wobei N, R' und R'' einen 6- oder 7gliedrigen Ring



5

bilden — unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Aminen 6a umgesetzt

15

20

25

30

35

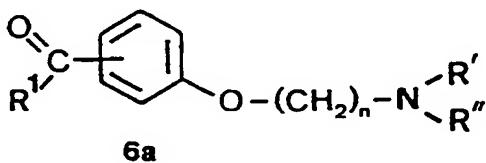
40

45

50

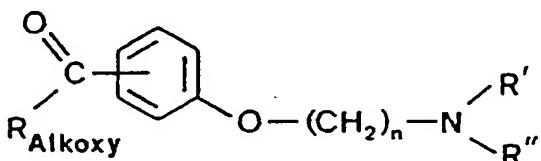
60

65



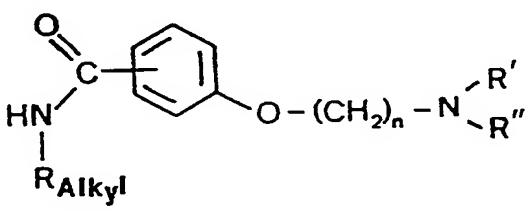
und — entweder

10 3. mittels einer an sich bekannten Umesterung — oder durch Verseifung des Esters 6a und erneute Veresterung der resultierenden freien Carbonsäure — die entsprechenden Carboxyverbindungen 6b herstellt



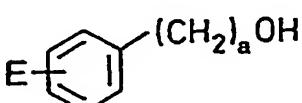
— oder

25 4. auf dem Wege einer an sich bekannten Aminolyse des Benzoësäureesters 6a die Benzoësäureamide 7 — welche unter die allgemeine Formel 1 fallen — herstellt, isoliert



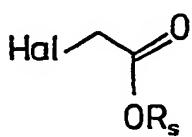
40 und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt;

45 b) X = Sauerstoff, a = 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und b = 2 bedeutet —  
1. Halogenphenylalkylalkohole der allgemeinen Formel 8



**8**

50 unter an sich bekannten Bedingungen mit Halogenessigsäuremethylester 9



**9**

60 umsetzt und

2. das resultierende Phenylalkoxyessigesterderivat 10 — auf an sich bekanntem Wege — zum Alkohol 11

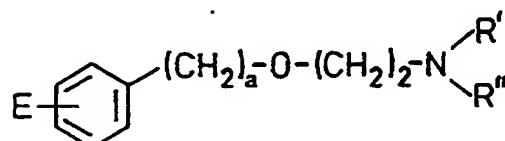


5

reduziert,

3. den Alkohol der allgemeinen Formel 11 nach dessen Überführung in das entsprechende Halogenid — mittels an sich bekannter Methoden — mit heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel 5 — worin N, R' und R'' einen 6- oder 7gliedrigen Ring bilden — in das entsprechende Amin 12a überführt

10



15

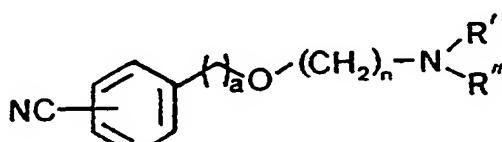
12a

20

und

4. diese — mit an sich bekannten Methoden in die entsprechenden Nitrilverbindungen der allgemeinen Formel 13 (n = 2) umwandelt

25



30

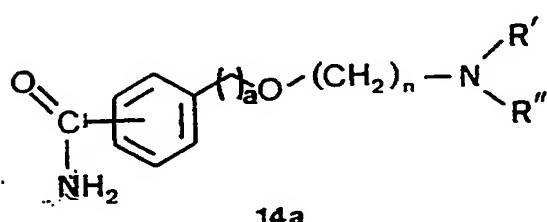
13

35

und diese — entweder

5. mit an sich bekannten Verfahren in die entsprechenden Benzoesäureamide 14a (n = 2) überführt,

40



45

14a

50

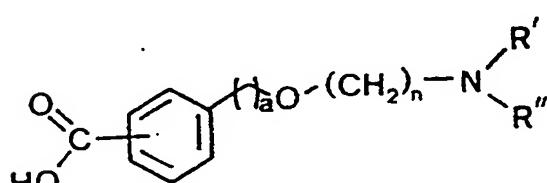
isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt

55

— oder

6. auf an sich bekanntem Wege zu den entsprechenden Benzoesäurederivaten 15 (n = 2) verseift

55



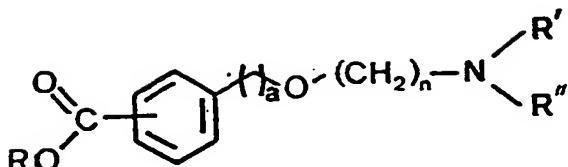
60

15

65

und

7. die resultierenden Carbonsäurederivate 15 zu dem entsprechenden Benzoesäureestern 16 (n = 2) verestert



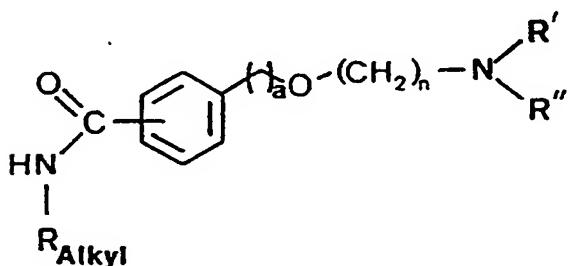
16

10

und

8. die daraus resultierenden Benzoesäureester 16 — unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen — der Aminolyse unterwirft und die resultierenden Benzoesäureamide 14 (n = 2), welche unter die allgemeine Formel 1 fallen, isoliert

15



14

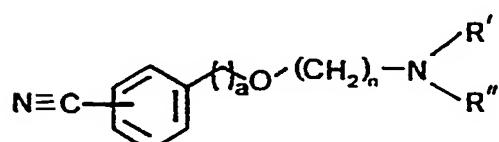
30

und gegebenenfalls in die entsprechenden pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze überführt,

— oder

9. das Nitril der allgemeinen Formel 13

35

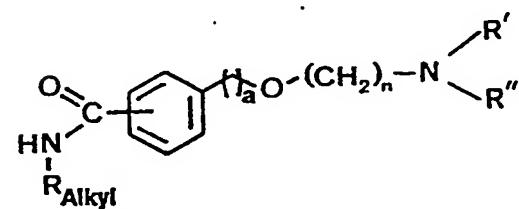


13

40

mit einem Alkalihydroxid verseift und anschließend mit einem Alkylhalogenid  $\text{HalR}_{\text{Alkyl}}$  zu der entsprechenden Carbamoylverbindung 14

45



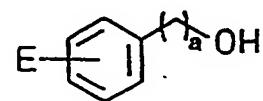
14

55

umsetzt, dieses isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt.

c) X = Sauerstoff, a = 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und b eine Zahl 3, 4, 5 oder 6 bedeutet —  
1. Halogenphenylalkylalkohole der allgemeinen Formel 8 (E = Halogen)

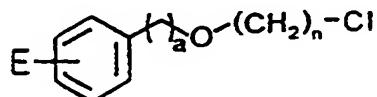
60



8

mit  $\alpha,\omega$ -Dihalogenidalkylverbindungen (allgemeine Formel 3 oder 3a) zu den entsprechenden

Halogenphenylalkyloxyalkylhalogeniden 17 (n = b) umsetzt



17

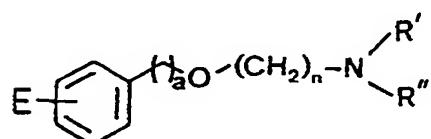
5

und

2. die resultierenden Halogenverbindungen (E = Halogen) mittels — an sich bekannter Methoden — mit heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel 5 — worin N, R' und R'' einen 6- oder 7gliedrigen Ring bilden — in das Amin 12b, welches unter die allgemeine Formel 1 fällt, überführt, isoliert

10

15



12b

20

und

3. diese — mit an sich bekannten Methoden in die entsprechenden Nitrilverbindungen der allgemeinen Formel 13 — a und b wie unter c definiert — überführt und diese

25

— entweder

4. mittels an sich bekannter Verfahren in die entsprechenden Benzoësäureamide der allgemeinen Formel 14a — a und b wie unter c definiert — überführt, diese isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt

30

— oder

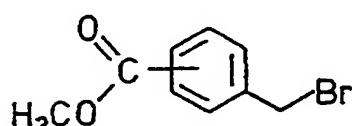
5. auf an sich bekanntem Wege zu den entsprechenden Benzoësäurederivaten der allgemeinen Formel 15 — a und b wie unter c definiert — verseift und

35

6. die resultierenden Carbonsäurederivate 15 zu den entsprechenden Benzoësäureestern der allgemeinen Formel 16 — a und b wie unter c definiert — verestert, diese isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt.

d) X eine Einfachbindung, a = 0 und b = 2 bedeutet

1. Brommethylbenzoësäuremethylester der allgemeinen Formel 18



18

40

45

nach an sich bekannten Verfahren mit Alkalicyaniden umsetzt und die entsprechenden Nitrile anschließend der Reduktion unterwirft und

50

2. die resultierenden Amine der allgemeinen Formel 19 mit an sich bekannten Methoden mit Trifluoracetamid in die entsprechenden Trifluoracetamide überführt, diese diazotiert und — nach deren Umwandlung in die entsprechenden Acetate — aus diesen die Alkohole der allgemeinen Formel 20 herstellt



19

20

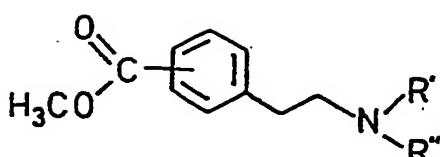
55

60

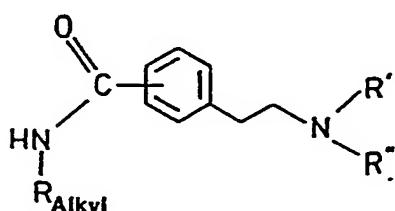
und

3. die Alkohole der allgemeinen Formel 20 mittels an sich bekannter Verfahren — nach deren Aktivierung — mit heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel 5 — worin N, R' und R'' einen 6- oder 7gliedrigen Ring bilden — in das Amin der allgemeinen Formel 21 überführt

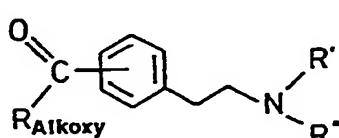
65



10 und die resultierenden Benzoesäureester 21 — entweder  
 4. mit an sich bekannten Verfahren in die — entsprechenden Benzoesäureamide der allgemeinen  
 Formel 22, welche unter die allgemeine Formel 1 fallen, überführt,

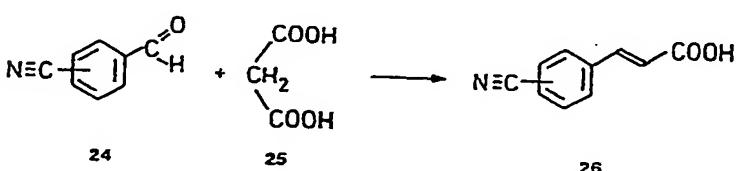


25 isoliert und diese gegebenenfalls in die entsprechenden pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt  
 — oder  
 5. mit an sich bekannten Verfahren — in die Benzoesäureester der allgemeinen Formel 23, welche  
 unter die allgemeine Formel 1 fallen, umestert, das Reaktionsprodukt isoliert

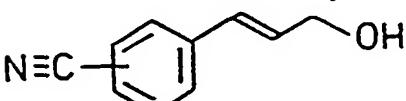


23

40 und gegebenenfalls die entsprechenden pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze herstellt;  
 e) X eine Einfachbindung, a = 1 und b = 2 bedeutet —  
 1. Cyanobenzaldehyde der allgemeinen Formel 24 — mittels an sich bekannter Methoden — mit  
 45 Malonsäure 25 in die Propencarbonsäurederivate der allgemeinen Formel 26 überführt

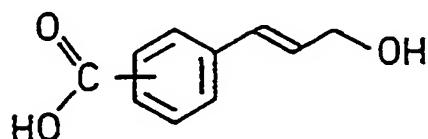


55 und  
 2. die resultierenden Carbonsäuren 26 nach deren Aktivierung — mittels an sich bekannter  
 Verfahren — zu den entsprechenden Alkoholen der allgemeinen Formel 27 reduziert



65 und  
 3. die resultierenden Nitrile 27 mit an sich bekannten Methoden zu den entsprechenden Benzoe-

säurederivaten der allgemeinen Formel 28 verseift



28

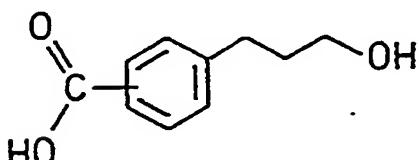
5

10

und

4. die entsprechenden ungesättigten Carbonsäuren 28 mit an sich bekannten Verfahren zu den entsprechend gesättigten Benzoësäurederivaten der allgemeinen Formel 29 hydriert

15



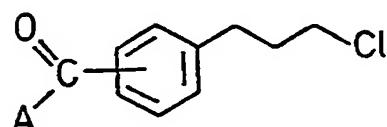
29

20

und

5. die resultierenden Benzoësäurederivate 29 — nach aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren — mit Thionylchlorid umgesetzt und mit Alkoholen oder Aminen in die entsprechenden Benzoësäureester oder — amide der allgemeinen Formel 30 überführt

25



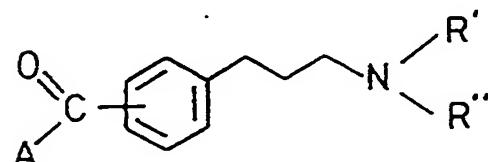
30

35

und

6. die resultierenden Benzoësäurederivate 30 — mittels an sich bekannter Verfahren — mit heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel 5 — worin N, R' und R'' einen 6- oder 7gliedrigen Ring bilden — in das Amin 1, welches unter die allgemeine Formel 1 fällt überführt,

40



31

45

50

isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt;

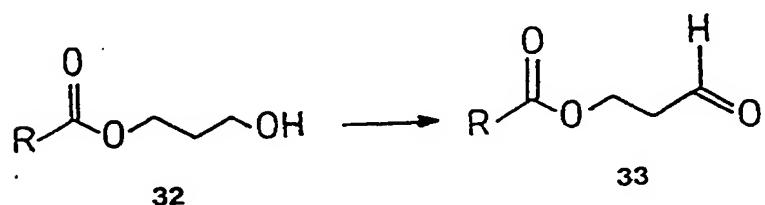
55

f) X eine Einfachbindung, a = 0 und b = 4 bedeutet —

1. Propandiolmonoacylester der allgemeinen Formel 32 mittels an sich bekannter Verfahren zu den entsprechenden Aldehyden der allgemeinen Formel 33 oxidiert

60

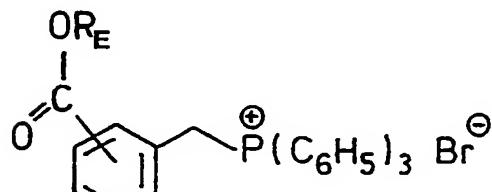
65



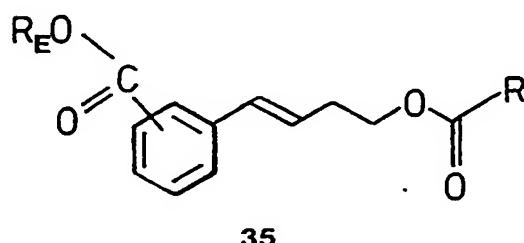
32

33

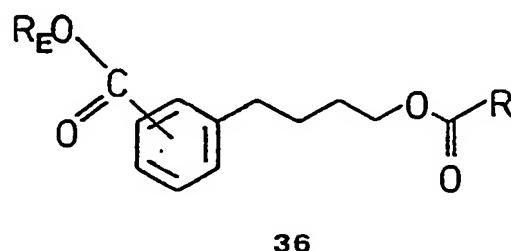
und  
2. mit Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel 34



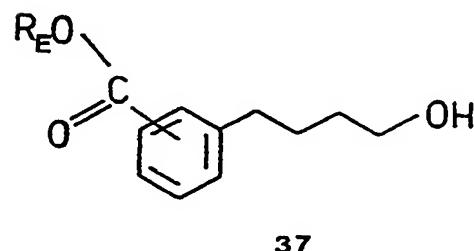
zu den — nach an sich aus dem Stand der Technik bekannten Methoden — entsprechenden  
Alkenylbenzoësäurederivaten der allgemeinen Formel 35 umsetzt



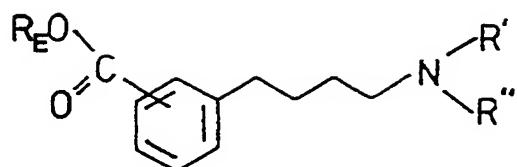
und  
3. diese — auf an sich bekannte Weise — zu den entsprechend gesättigten Propancarbonsäurede-  
rivaten der allgemeinen Formel 36 hydriert



und  
4. die resultierenden Carbonsäureester 36 — nach an sich bekannten Methoden — der Verseifung  
unterwirft, woraus die entsprechenden Alkohole der allgemeinen Formel 37 resultieren



und  
5. mittels an sich bekannter Verfahren die resultierenden Alkohole 37 — nach deren Aktivierung  
— mit heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel 5 — worin N, R' und R'' einen 6-  
oder 7gliedrigen Ring bilden — in das Amin der allgemeinen Formel 38 überführt



38

5

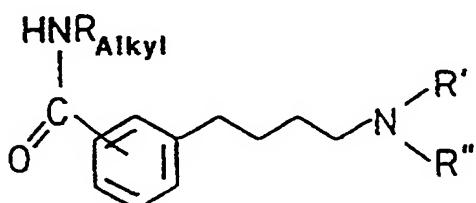
und die resultierenden Benzoësäureester 38

— entweder

6. nach an sich bekannten Methoden der Aminolyse unterwirft, woraus die Benzoësäureamide 39 resultieren, welche unter die allgemeine Formel 1 fallen,

10

15



39

20

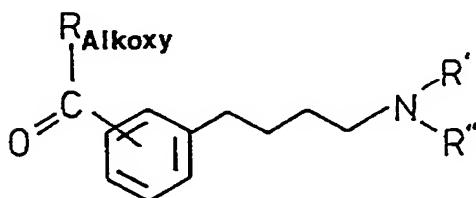
25

diese isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt

— oder

7. nach an sich bekannten Methoden der Umesterung unterwirft, woraus die Benzoësäureester 40 resultieren, welche unter die allgemeine Formel 1 fallen,

30



40

35

40

diese isoliert und gegebenenfalls in die entsprechenden, pharmakologisch geeigneten Säureadditionssalze überführt.

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**